

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年6月16日 (16.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/054464 A1

(51) 国際特許分類7: C12N 15/09, 1/21, 5/10, C07K 14/435, 19/00, C12Q 1/02, G01N 21/78, 33/50, 33/533

海道大学電子科学研究所内 Hokkaido (JP). 唐澤 智司 (KARASAWA, Satoshi) [JP/JP]; 〒3960002 長野県伊那市大字手良沢岡字大原 1063-103 株式会社医学生物学研究所 伊那研究所内 Nagano (JP). 荒木 俊雄 (ARAKI, Toshio) [JP/JP]; 〒3960002 長野県伊那市大字手良沢岡字大原 1063-103 株式会社医学生物学研究所 伊那研究所内 Nagano (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/018437

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.) 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8番 8号 京橋日殖ビル 8階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年12月3日 (03.12.2004)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開旨類:  
— 国際調査報告書

(30) 優先権データ:  
特願2003-404472 2003年12月3日 (03.12.2003) JP  
特願2004-018344 2004年1月27日 (27.01.2004) JP

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2番 1号 Saitama (JP). 株式会社医学生物学研究所 (MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4600002 愛知県名古屋市中区丸の内 3丁目 5番 10号 住友商事丸の内ビル 5F Aichi (JP).

(72) 発明者: および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮脇 敦史 (MIYAWAKI, Atsushi) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2番 1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 小暮 貴子 (KOGURE, Takako) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2番 1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 浜裕 (HAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2番 1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 金城 政幸 (KINJO, Masataka) [JP/JP]; 〒0600812 北海道札幌市北区北 12 条西 6 丁目 北海道大学電子科学研究所内 Hokkaido (JP). 斎藤 健太 (SAITO, Kenta) [JP/JP]; 〒0600812 北海道札幌市北区北 12 条西 6 丁目 北

(54) Title: FLUORESCENT PROTEINS

(54) 発明の名称: 蛍光蛋白質

(57) Abstract: It is intended to provide a novel fluorescent protein which occurs as a monomer without forming a multimer, and a red or orange fluorescent protein characterized by achieving the maximum fluorescence at the maximum excitation by enlarging the difference between the excitation peak value (absorption peak wavelength) and the fluorescent peak value (fluorescent peak wavelength). Namely, a novel fluorescent protein having been monomerized by transferring a mutation into a fluorescent protein originating in *Fungia* sp.; and a novel pigment protein and a fluorescent protein originating in *Montipora* sp. .

(57) 要約: 本発明の目的は、多量体を形成することなく単量体で存在する新規な蛍光蛋白質、並びに励起のピーク値 (吸収極大波長) と蛍光のピーク値 (蛍光極大波長) の差 (ストークスシフト) を大きくすることにより、最大の励起で最大の蛍光を得ることを特徴とする赤色又は橙色の蛍光蛋白質を提供することである。本発明によれば、クサビライシ (*Fungia* sp.) 由来の蛍光蛋白質に変異を導入することにより単量体化した新規な蛍光蛋白質、並びにコモンサンゴ (*Montipora* sp.) 由来の新規な色素蛋白質及び蛍光蛋白質が提供される。

A1

4464

WO 2005/054464

## 明細書

## 蛍光蛋白質

## 技術分野

本発明は、単量体で存在する新規な蛍光蛋白質に関する。より詳細には、本発明は、クサビライシ(*Fungia* sp.)由来の蛍光蛋白質に変異を導入することにより単量体化した新規な蛍光蛋白質及びその利用に関する。さらに本発明は、新規な色素蛋白質並びに蛍光蛋白質に関する。より詳細には、本発明は、コモンサンゴ(*Montipora*, sp)由来の新規な色素蛋白質及び蛍光蛋白質、並びにその利用に関する。

## 背景技術

クラゲのエクオレア・ビクトリア(*Aequorea victoria*)に由来する緑色蛍光蛋白質(GFP)は、生物系において多くの用途を有する。最近、ランダム突然変異誘発法および半合理的(semi-rational)突然変異誘発法に基づいて、色を変化させたり、折りたたみ特性を改善したり、輝度を高めたり、あるいはpH感受性を改変したといった様々なGFP変異体が作製されている。遺伝子組み換え技術により他の蛋白質をGFP等の蛍光蛋白質に融合させて、それらの発現および輸送のモニタリングを行うことが行われている。

最もよく使用されるGFP変異体の一つとして黄色蛍光蛋白質(YFP)が挙げられる。YFPは、クラゲ(*Aequorea*) GFP変異体の中でも最長波長の蛍光を示す。大部分のYFPの $\epsilon$ および $\Phi$ は、それぞれ  $60,000 \sim 100,000 M^{-1} cm^{-1}$  および  $0.6 \sim 0.8$  であり (Tsien, R. Y. (1998). Ann. Rev. Biochem. 67, 509-544)、これらの値は、一般的な蛍光団(フルオレセインおよびローダミンなど)の値に匹敵する。従ってYFPの絶対的輝度の改善は、ほぼ限界に達しつつある。

また、GFP変異体の他の例として、シアン色蛍光蛋白質(CFP)があり、ECFP (enhanced cyan fluorescent protein)が知られている。また、イソギ

ンチャク (*Discoma* sp.) からは赤色蛍光蛋白質 (RFP) も単離されており、DasRed が知られている。このように蛍光蛋白質は、緑色、黄色、シアン色、赤色の4種が次々と開発されスペクトルの範囲は大幅に広がっている。

先に本発明者らは、クサビライシ (*Fungia* sp.) のcDNAライブラリーから、既知の蛍光蛋白のアミノ酸配列に基づいて設計した好適なプライマーを用いて蛍光蛋白質遺伝子を増幅してクローニングすることに成功し、得られたクサビライシ (*Fungia* sp.) 由来の蛍光蛋白質の蛍光特性を調べた結果、当該蛍光蛋白質が所望の蛍光特性を有することを見出している (国際公開WO 03/54191号公報)。

また、オワンクラゲ由来の GFP ホモログの中には、ストークスシフト (励起のピーク値と蛍光のピーク値の差) の大きいタイプのもの (GFPuv、sapphire) があるが、380nm の UV 光で励起して緑色蛍光を取得するため、生物内での観察には毒性をもつ UV 光の使用は適さない。赤色蛍光蛋白質についてはストークスシフトの大きなものは存在せず、蛍光観察においては、励起もしくは蛍光のどちらかを犠牲にしなければならないのが現状である。

#### 発明の開示

国際公開WO 03/54191号公報に記載されたイシサンゴ目のクサビライシより単離された蛍光蛋白質 Kusabira-Orange (KO) は分子量測定の結果、70 kDa (アミノ酸配列から計算される分子量は 26 kDa) を示し、通常は二量体を形成していると考えられる。近年、蛍光蛋白質をもつて細胞や分子のラベルする需要が急速に高まっている。細胞をラベルする際には蛍光蛋白質が多量体を形成しようと、蛍光蛋白質自身は細胞質中に漂っているだけなので問題は起こらないが、分子をラベルする際には問題が生じてくる。例えば、ラベルしたい分子が多量体を形成する場合、ターゲット分子と蛍光蛋白質分子が互いに多量体を形成し合い、巨大なポリマーを形成してしまう可能性がある。また、どちらかの多量体形成が阻害された時には、その多量体形成できない分子が本来の性質を失うことになる。

蛍光蛋白質を複数用いた分子内 FRET (蛍光エネルギー共鳴移動) のプローブにおいても同様に、多量体形成蛍光蛋白質同士を一本のペプチド鎖として発現させた場合に、互いが多量体形成をしあうために FRET の観測は困難となる。本発明は、上記した問題を解消することを解決すべき課題とするものであり、具体的には、多量体を形成することなく単量体で存在する新規な蛍光蛋白質を提供することを解決すべき課題とした。

また、蛍光蛋白質は低分子の蛍光物質に比して励起と蛍光のスペクトルがプロードである。そして、多くの蛍光蛋白質では励起スペクトルと蛍光スペクトルの重なりがあるため、励起のピーク値で励起して蛍光のピーク値で観測することが非常に困難である。本発明は、上記した問題点を解消した蛍光蛋白質を提供することを解決すべき課題とした。即ち、本発明は、励起のピーク値（吸収極大波長）と蛍光のピーク値（蛍光極大波長）の差（ストークスシフト）を大きくすることにより、最大の励起で最大の蛍光を得ることができることを特徴とする赤色又は橙色の蛍光蛋白質を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討し、国際公開 WO 03/54191 号公報に記載された蛋白質 K0 のアミノ酸配列から多量体形成界面を予測し、多量体形成界面のアミノ酸を置換し、なおかつ蛍光特性を保持するよう K0 の単量体化を行うことに成功した。さらに本発明者らは、得られた単量体蛍光蛋白質の蛍光特性を調べた結果、所望の蛍光特性を有することを見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

さらに本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討し、材料としてコモンサンゴ (*Montipora. sp*) を用いて新規色素蛋白質をコードする遺伝子の単離を試み、色素蛋白質 COCP を取得した。次いで、COCP 蛋白質の 94 番目のヒスチジンをアスパラギンに、142 番目のアスパラギンをセリンに、157 番目のアスパラギンをアスパラギン酸に、201 番目のリジンをアルギニンに、206 番目のフェニルアラニンをセリンに置き換えることにより蛍光性を獲得した蛍光蛋白質 COCP-FL を作成した。COCP-FL は 560nm に励起のピークを持ち、この励起によって蛍光スペクト

ルは 600nm にピークした。さらに、本発明者らは、上記 COCP-FL の 61 番目のセリンをフェニルアラニンに、92 番目のイソロイシンをトレオニンに、123 番目のバリンをトレオニンに、158 番目のフェニルアラニンをチロシンに、191 番目のバリンをイソロイシンに、213 番目のセリンをアラニンに置き換えることにより COCP-FL とは異なる蛍光特性をもつ蛋白質 keima616 を作成した。keima616 は、440nm に励起のピークをもち、この励起によって蛍光スペクトルは 616nm にピークを持ち、ストークスシフトは 176nm と非常に大きな値であった。さらに、本発明者らは、Keima616 の 61 番目のフェニルアラニンをメチオニンに、62 番目のグルタミンをシステインに置き換えることにより蛍光蛋白質 Keima570 を作成した。この Keima570 は Keima616 と同様 440nm に励起のピークを持ち、この励起により 570nm の蛍光のピークを示し、ストークスシフトは 130nm と大きな値であった。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

即ち、本発明によれば、以下の (a) 又は (b) に示す蛍光蛋白質が提供される。

- (a) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；
- (b) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有し、かつ単量体で存在する蛋白質。

本発明の別の態様によれば、以下の (a) 又は (b) に示す蛍光蛋白質が提供される。

- (a) 配列番号 3、5、7 又は 9 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；
- (b) 配列番号 3、5、7 又は 9 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、それぞれ配列番号 3、5、7 又は 9 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の (a) 又は (b) に示す蛍光蛋白質が提供される。

(a) 配列番号 11、13、15、17、19、21、23、25、27 又は 29 に記載のアミノ酸配列を有する蛍光蛋白質；

(b) 配列番号 11、13、15、17、19、21、23、25、27 又は 29 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、それぞれ配列番号 11、13、15、17、19、21、23、25、27 又は 29 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の (a) 又は (b) に示す蛍光蛋白質をコードする DNA が提供される。

(a) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質

(b) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有し、かつ単量体で存在する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の (a) 又は (b) に示す蛍光蛋白質をコードする DNA が提供される。

(a) 配列番号 3、5、7 又は 9 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；

(b) 配列番号 3、5、7 又は 9 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、それぞれ配列番号 3、5、7 又は 9 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の (a) 又は (b) に示す蛍光蛋白質をコードする DNA が提供される。

(a) 配列番号 11、13、15、17、19、21、23、25、27 又は 29 に記載のアミノ酸配列を有する蛍光蛋白質；

(b) 配列番号 11、13、15、17、19、21、23、25、27 又は 29 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、それぞれ配列番号 11、13、15、17、

19、21、23、25、27又は29に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質：

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示すDNAが提供される。

(a) 配列番号2に記載の塩基配列を有するDNA

(b) 配列番号2に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつ配列番号2に記載の塩基配列がコードする蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質であって、単量体で存在する蛋白質をコードする塩基配列を有するDNA。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示すDNAが提供される。

(a) 配列番号4、6、8又は10に記載の塩基配列を有するDNA

(b) 配列番号4、6、8又は10に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつそれぞれ配列番号4、6、8又は10に記載の塩基配列がコードする蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示すDNAが提供される。

(a) 配列番号12、14、16、18、20、22、24、26、28又は30に記載の塩基配列を有するDNA。

(b) 配列番号12、14、16、18、20、22、24、26、28又は30に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつそれぞれ12、14、16、18、20、22、24、26、28又は30に記載の塩基配列がコードする蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

さらにまた本発明によれば、以下の(a)又は(b)に示す色素蛋白質が提供される。

(a) 配列番号37に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；  
(b)配列番号37に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、吸光特性を有する蛋白質。

本発明の別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示す蛍光蛋白質が提供される。

(a) 配列番号39に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；  
(b)配列番号39に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、蛍光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示す蛍光蛋白質が提供される。

(a) 配列番号41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；  
(b)配列番号41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、蛍光特性を有し、かつ100nm以上のストークスシフトを有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示す色素蛋白質をコードするDNAが提供される

(a) 配列番号37に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；  
(b)配列番号37に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、吸光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示す蛍光蛋白質をコードするDNAが提供される。

(a) 配列番号39に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；  
(b)配列番号39に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、蛍光特性を有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示す蛍光蛋白質をコードするDNAが提供される。

(a) 配列番号41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；

(b) 配列番号41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、蛍光特性を有し、かつ100nm以上のストークスシフトを有する蛋白質。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示すDNAが提供される。

(a) 配列番号38に記載の塩基配列を有するDNA；

(b) 配列番号38に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつ吸光特性を有する蛋白質をコードする塩基配列を有するDNA。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示すDNAが提供される。

(a) 配列番号40に記載の塩基配列を有するDNA；

(b) 配列番号40に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつ蛍光特性を有する蛋白質をコードする塩基配列を有するDNA。

本発明のさらに別の態様によれば、以下の(a)又は(b)に示すDNAが提供される。

(a) 配列番号42、44、46又は48に記載の塩基配列を有するDNA；

(b) 配列番号42、44、46又は48に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつ、蛍光特性を有し、100nm以上のストークスシフトを有する蛋白質をコードする塩基配列を有するDNA。

本発明のさらに別の態様によれば、上記した本発明のDNAを有する組み換えベクターが提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、上記した本発明のDNA又は組み換えベクターを有する形質転換体が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、上記した本発明の蛍光蛋白質と他の蛋白質

とから成る融合蛍光蛋白質が提供される。好ましくは、他の蛋白質は細胞内に局在する蛋白質であり、さらに好ましくは、他の蛋白質は細胞内小器官に特異的な蛋白質である。好ましくは、他の蛋白質が蛍光蛋白質である。この場合、好ましくは、融合蛋白質は分子内F R E Tを生じることができる。

本発明のさらに別の態様によれば、上記した本発明の融合蛋白質を細胞内で発現させることを特徴とする、細胞内における蛋白質の局在または動態を分析する方法が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、上記した本発明の蛍光蛋白質、D N A、組み換えベクター、形質転換体、又は融合蛋白質を含む、蛍光試薬キットが提供される。

#### 図面の簡単な説明

図1は、mK0の吸収スペクトルを示す。

図2は、mK0の励起スペクトル（点線）及び蛍光スペクトル（実線）を示す。

図3は、超遠心による分子量測定の結果を示す。測定結果より分子量は28 kDaであることが分かった。

図4は、HeLa細胞でK0（二量体）を用いてミトコンドリアをラベルした結果を示す。粒状になり正常なミトコンドリアの形態とは異なる。

図5は、HeLa細胞でmK0（単量体）を用いてミトコンドリアをラベルした結果を示す。ひも状の正常なミトコンドリアの形態として観察される。

図6は、UV励起緑色蛍光変異体mKVU-1の吸収スペクトルを示す。

図7は、UV励起緑色蛍光変異体mKVU-1の励起スペクトル及び蛍光スペクトルを示す

図8は、青色蛍光変異体mKUV-2の吸収スペクトルを示す。

図9は、青色蛍光変異体mKUV-2の励起スペクトル及び蛍光スペクトルを示す

図10は、緑色蛍光変異体mK0-FM32の吸収スペクトルを示す。

図11は、緑色蛍光変異体mK0-FM32の励起スペクトル及び蛍光スペクトルを示す

す。

図12は、赤色蛍光変異体mK0-F90の吸収スペクトルを示す。

図13は、赤色蛍光変異体mK0-F90の励起スペクトル及び蛍光スペクトルを示す。

図14は、mK0時間経過変異体の580nmの励起スペクトルを示す。

図15は、mK0時間経過変異体の580nmの励起スペクトルを示す。

図16は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図17は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図18は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図19は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図20は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図21は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図22は、mK0時間経過変異体の蛍光スペクトルを示す。

図23は、mK0の合成後25時間まで580nmの励起スペクトルを示す。

図24は、mK0時間経過変異体の合成後25時間まで580nmの励起スペクトルを示す。

図25は、mK0時間経過変異体の合成後25時間まで580nmの励起スペクトルを示す。

図26は、mK0時間経過変異体の合成後25時間まで580nmの励起スペクトルを示す。

図27は、mK0時間経過変異体の合成後25時間まで580nmの励起スペクトルを示す。

図28は、mK0時間経過変異体の合成後25時間まで580nmの励起スペクトルを示す。

図29は、mK0時間経過変異体について、緑蛍光の励起ピーク部分の500nmとオレンジ蛍光の励起ピークである548nmの値の比のプロットを示す。

図30は、mK0-FM14のN末端にTauを連結した融合蛋白質遺伝子をHeLa-S3

細胞に遺伝子導入して、イメージングを行った結果を示す。

図31は、mKO蛋白質に強い緑色光を照射し、照射前後の吸収スペクトルを測定した結果を示す。

図32は、mKO-FM14蛋白質に強い緑色光を照射し、照射前後の吸収スペクトルを測定した結果を示す。

図33は、BDNF-mKO-FM14発現遺伝子ベクターの導入後、約12時間から2日間に細胞に発現した融合蛋白質を蛍光顕微鏡で検出し、強い緑色光を照射して、特定の領域のみオレンジ色蛍光を褪色させた結果を示す。

図34は、BDNF-mKO-FM14発現遺伝子ベクターの導入後、約12時間から2日間に細胞に発現した融合蛋白質を蛍光顕微鏡で検出し、色の変化から分子(BDNF-mKO-FM14)を追跡した結果を示す。

図35は、分子内FRETを行うための蛍光蛋白質の模式図を示す。

図36は、単量体蛍光蛋白質mKOと2量体蛍光蛋白質MiCyの蛍光スペクトルと吸収スペクトルを示す。

図37は、MiCy-linker-mKOを用いて、Caspase3との反応前と反応後の反応液の蛍光スペクトルを440nmで励起して測定した結果を示す。

図38は、MiCy-linker-mKOを用いてin vivoでCaspase3の活性を測定した結果を示す。

図39は、COCPの吸収スペクトルを示す。

図40は、COCPのpH感受性の測定結果を示す。

図41は、Keima616の励起スペクトルと蛍光スペクトルを示す。

図42は、Keima570の励起スペクトルと蛍光スペクトルを示す。

図43は、Keima616のpH感受性の測定結果を示す。

図44は、Keima570のpH感受性の測定結果を示す。

図45は、cmkeima620の超遠心分子量測定の結果を示す。

図46は、cmkeima620の吸収スペクトルを示す。

図47は、mkeima620の吸収スペクトルを示す。

図48は、keima616とECFPの励起スペクトルと蛍光スペクトルを示す。

図49は、Caspase-3の活性測定に用いた蛋白質モチーフを示す。

図50は、In vitroプロテアーゼ活性と相互相関を示す。リンカー部分にDEVDの配列を挿入したタンデム蛍光蛋白質のサンプルは3種ECFP-Keima616、Keima616-ECFP、EGFP-mRFP1(x2)。（上段）caspase-3を加える前の自己相関、相互相関関数。（中段）caspase-3添加後の相互相関関数。（下段）同添加後の蛍光強度。

図51は、各融合蛋白モチーフにおけるRelative amplitudeを示す。

図52は、Caspase-3によるペプチド鎖切断の検出( SDS-PAGE)を示す。

図53は、タンパク質間相互作用の検出に用いた融合蛋白質モチーフを示す。

図54は、CaCl<sub>2</sub>(+)時のECFP-CaMとM13-Keima616の蛍光相互相関関数を示す。

図55は、CaCl<sub>2</sub>(-)時のECFP-CaMとM13-Keima616の蛍光相互相関関数を示す。

## 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

### (1) 本発明の蛋白質

#### (i) 本発明の第1の型の蛍光蛋白質

本発明の第1の型の蛍光蛋白質は、以下の(a)又は(b)の何れかに示す蛋白質である。

(a) 配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；

(b) 配列番号1に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有し、かつ単量体で存在する蛋白質。

本発明の蛍光蛋白質は、下記の特性を有することを特徴とする。

(1) 励起極大波長が548nmであり、蛍光極大波長は559nmである；

(2) 548 nmにおけるモル吸光係数が、51600である；

(3) 量子収率が0.6である；及び

(4) 蛍光特性のpH感受性がpKa = 5.0である

クサビライシ (*Fungia* sp.) はサンゴの1種で、主に西部大西洋に生息し、群体の外形は多角形で触手が長く、全体が鮮やかなオレンジ色を呈することを特徴とする。

なお、本書中以下の実施例では、クサビライシ (*Fungia* sp.) を出発材料として上記特性を有する本発明の蛍光蛋白質を取得したが、クサビライシ (*Fungia* sp.) 以外の蛍光を発するサンゴから本発明の蛍光蛋白質を取得することができる場合もあり、そのような蛍光蛋白質も本発明の範囲内である。

本明細書で言う「1から数個のアミノ酸の欠失、置換及び／又は付加を有するアミノ酸配列」における「1から数個」の範囲は特に限定されないが、例えば、1から20個、好ましくは1から10個、より好ましくは1から7個、さらに好ましくは1から5個、特に好ましくは1から3個程度を意味する。

本明細書で言う「同等の蛍光特性」とは、同等の蛍光強度、同等の励起波長、同等の蛍光波長、同等のpH感受性などを有することを意味する。

本発明の蛍光蛋白質の取得方法については特に制限はなく、化学合成により合成した蛋白質でもよいし、遺伝子組み換え技術による作製した組み換え蛋白質でもよい。

組み換え蛋白質を作製する場合には、先ず当該蛋白質をコードするDNAを入手することが必要である。本明細書の配列表の配列番号1から30に記載したアミノ酸配列並びに塩基配列の情報を利用することにより適当なプライマーを設計し、それらを用いて上記した国際公開WO 03/54191号公報に記載の蛍光蛋白質のcDNAクローンを録型にしてPCRを行うことにより、本発明の蛍光蛋白質をコードするDNAを取得することができる。本発明の蛍光蛋白質をコードするDNAの一部の断片を上記したPCRにより得た場合には、作製したDNA断片を順番に遺伝子組み換え技術により連結することにより、所望の蛍光蛋白

質をコードするDNAを得ることができる。このDNAを適当な発現系に導入することにより、本発明の蛍光蛋白質を産生することができる。発現系での発現については本明細書中後記する。

さらに本発明によれば、上記した本発明の蛋白質(mKO)の変異体蛋白質も提供される。具体的には、以下の(a)又は(b)に示す蛍光蛋白質が提供される。

- (a) 配列番号3、5、7又は9に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；
- (b) 配列番号3、5、7又は9に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、それぞれ配列番号3、5、7又は9に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

さらに別の具体例としては、以下の(a)又は(b)に示す蛍光蛋白質が提供される。

- (a) 配列番号11、13、15、17、19、21、23、25、27又は29に記載のアミノ酸配列を有する蛍光蛋白質；
- (b) 配列番号11、13、15、17、19、21、23、25、27又は29に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、それぞれ配列番号11、13、15、17、19、21、23、25、27又は29に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質。

#### (ii) 本発明の第2の型の蛋白質

本発明の第2の型の蛋白質は、配列番号37、39、41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；並びに配列番号37、39、41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、吸光特性又は蛍光特性を有する蛋白質である。配列番号41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質のストークスシフト（吸収極大波長と蛍光極大波長の差）はそれぞれ

176 nm、130 nm、180 nm、及び180 nmである。配列番号41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び/又は付加されたアミノ酸配列を有し、蛍光特性を有する蛋白質については、そのストークスシフトは100 nm以上、より好ましくは120 nm以上になるものとする。

本発明の蛋白質は、下記の特性を有することを特徴とする。

(1) COCP (アミノ酸配列を配列番号37に示し、塩基配列を配列番号38に示す)

励起極大波長 (吸収極大波長) : 576 nm

576 nmにおけるモル吸光係数 : 64000

pH感受性 : なし

(2) COCP-FL (アミノ酸配列を配列番号39に示し、塩基配列を配列番号40に示す)

励起極大波長 (吸収極大波長) : 560 nm

蛍光極大波長 : 600 nm

(3) keima616 (アミノ酸配列を配列番号41に示し、塩基配列を配列番号42に示す)

励起極大波長 (吸収極大波長) : 440 nm

蛍光極大波長 : 616 nm

pH感受性 : pH 7.5~10で蛍光強度は安定

(4) keima570 (アミノ酸配列を配列番号43に示し、塩基配列を配列番号44に示す)

励起極大波長 (吸収極大波長) : 440 nm

蛍光極大波長 : 570 nm

pH感受性 : pH 7.5~10で蛍光強度は安定

(5) cmkeima620 (アミノ酸配列を配列番号45に示し、塩基配列を配列番号46に示す)

励起極大波長（吸収極大波長）：440nm

蛍光極大波長： 620nm

(6) mkeima620 (アミノ酸配列を配列番号47に示し、塩基配列を配列番号48に示す)

励起極大波長（吸収極大波長）：440nm

蛍光極大波長： 620nm

本明細書中の実施例においては、本発明の蛋白質をコードするDNAは、コモンサンゴ (*Montipora. sp*) を出発材料としてクローニングされた。コモンサンゴ (*Montipora. sp*) は、刺胞動物門花虫綱六放サンゴ亜綱イシサンゴ目ミドリイシ科に属するサンゴの1種であり、塊状や被覆状の群体を形成することが多い。なお、コモンサンゴ (*Montipora. sp*) 以外の蛍光を発するサンゴから本発明の蛋白質を取得することができる場合もあり、そのような蛋白質も本発明の範囲内である。

本明細書で言う「1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列」における「1から数個」の範囲は特に限定されないが、例えば、1から20個、好ましくは1から10個、より好ましくは1から7個、さらに好ましくは1から5個、特に好ましくは1から3個程度を意味する。

本明細書において、「吸光特性を有する蛋白質」とは一定の波長の光を吸収できる性質を有する蛋白質を意味する。「配列番号37に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、吸光特性を有する蛋白質」の吸光特性は、配列番号37に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質の吸光特性と実質的に同一でもよいし、異なっていてもよい。吸光特性は、例えば、吸光強度、励起波長（吸収波長）、pH感受性などにより評価することができる。本発明の蛋白質のうち吸光特性を有し、蛍光を発しない色素蛋白質は、(1) FRETのアクセプター分子（エネルギー受容体）として用いたり、(2) 照射した光のエネルギーを光以外のエネルギーに変換させるシステムの開発に利用したり、あるいは(3) 蛋白質のアミノ酸配列に変異を導入して蛍

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

光を発するように改変することなどに用いることができる。

本明細書において、「蛍光特性を有する蛋白質」とは、一定の波長の光で励起することにより蛍光を発することができる性質を有する蛋白質を意味する。「配列番号 39、41、43、45 又は 47 に記載のアミノ酸配列において 1 から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び／又は付加されたアミノ酸配列を有し、蛍光特性を有する蛋白質」の蛍光特性はそれぞれ、配列番号 39、41、43、45 又は 47 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質の蛍光特性と実質的に同一でもよいし、異なっていてもよい。蛍光特性は、例えば、蛍光強度、励起波長、蛍光波長、pH感受性などにより評価することができる。

本発明の色素蛋白質又は蛍光蛋白質の取得方法については特に制限はなく、化学合成により合成した蛋白質でもよいし、遺伝子組み換え技術による作製した組み換え蛋白質でもよい。

組み換え蛋白質を作製する場合には、先ず当該蛋白質をコードする DNA を入手することが必要である。本明細書の配列表の配列番号 37、39、41、43、45 又は 47 に記載したアミノ酸配列並びに配列番号 38、40、42、44、46 又は 48 に記載した塩基配列の情報を利用することにより適当なプライマーを設計し、それらを用いてコモンサンゴ (*Montipora* sp.) 由来の cDNA ライブライリーを鋳型にして PCR を行うことにより、本発明の蛋白質をコードする DNA を取得することができる。本発明の蛋白質をコードする DNA の一部の断片を上記した PCR により得た場合には、作製した DNA 断片を順番に遺伝子組み換え技術により連結することにより、所望の蛋白質をコードする DNA を得ることができる。この DNA を適当な発現系に導入することにより、本発明の蛋白質を産生することができる。発現系での発現については本明細書中後記する。

## (2) 本発明のDNA

本発明によれば、本発明の第 1 の型の蛍光蛋白質をコードする DNA が提供される。

本発明の第1の型の蛍光蛋白質をコードするDNAの具体例としては、以下の

(a) 又は (b) に示す蛋白質をコードするDNAが挙げられる。

(a) 配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質

(b) 配列番号1に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び/又は付加されたアミノ酸配列を有し、配列番号1に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質と同等の蛍光特性を有し、かつ単量体で存在する蛋白質。

本発明の蛍光蛋白質をコードするDNAの更なる具体例としては、以下の(a)

又は (b) に示すDNAもまた挙げられる。

(a) 配列番号2に記載の塩基配列を有するDNA

(b) 配列番号2に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び/又は付加を有する塩基配列を有し、かつ配列番号2に記載の塩基配列がコードする蛋白質と同等の蛍光特性を有する蛋白質であって、単量体で存在する蛋白質をコードする塩基配列を有するDNA。

また、上記した(1)に記載した本発明の蛋白質(mKO)の変異体蛋白質をコードするDNAも本発明の範囲内である。

さらに本発明によれば、本発明の第2の型の蛋白質をコードするDNAが提供される。

本発明の蛋白質をコードするDNAの具体例としては、以下の(a)又は(b)に示す蛋白質をコードするDNAが挙げられる。

(a) 配列番号37、39、41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質；

(b) 配列番号37、39、41、43、45又は47に記載のアミノ酸配列において1から数個のアミノ酸が欠失、置換、及び/又は付加されたアミノ酸配列を有し、吸光特性又は蛍光特性を有する蛋白質。

本発明の色素蛋白質又は蛍光蛋白質をコードするDNAの更なる具体例としては、以下の(a)又は(b)に示すDNAもまた挙げられる。

(a) 配列番号38、40、42、44、46又は48に記載の塩基配列を有す

るDNA；

(b) 配列番号38、40、42、44、46又は48に記載の塩基配列において、1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列を有し、かつ吸光特性又は蛍光特性を有する蛋白質をコードする塩基配列を有するDNA。

本明細書で言う「1から数個の塩基の欠失、置換及び／又は付加を有する塩基配列」における「1から数個」の範囲は特に限定されないが、例えば、1から50個、好ましくは1から30個、より好ましくは1から20個、さらに好ましくは1から10個、特に好ましくは1から5個程度を意味する。

本発明のDNAは、例えばホスホアミダイト法などにより合成することができるし、特異的プライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって製造することもできる。本発明のDNA又はその断片の作製方法については、本明細書中上述した通りである。

また、所定の核酸配列に所望の変異を導入する方法は当業者に公知である。例えば、部位特異的変異誘発法、縮重オリゴヌクレオチドを用いるPCR、核酸を含む細胞の変異誘発剤又は放射線への露出等の公知の技術を適宜使用することによって、変異を有するDNAを構築することができる。このような公知の技術は、例えば、Molecular Cloning: A laboratory Manual, 2<sup>nd</sup> Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY., 1989、並びに Current Protocols in Molecular Biology, Supplement 1~38, John Wiley & Sons (1987-1997)に記載されている。

### (3) 本発明の組み換えベクター

本発明のDNAは適当なベクター中に挿入して使用することができる。本発明で用いるベクターの種類は特に限定されず、例えば、自立的に複製するベクター（例えばプラスミド等）でもよいし、あるいは、宿主細胞に導入された際に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、組み込まれた染色体と共に複製されるものであってもよい。

好ましくは、本発明で用いるベクターは発現ベクターである。発現ベクターにおいて本発明のDNAは、転写に必要な要素（例えば、プロモータ等）が機能的に連結されている。プロモータは宿主細胞において転写活性を示すDNA配列であり、宿主の種類に応じて適宜することができる。

細菌細胞で作動可能なプロモータとしては、バチルス・ステアロテルモフィルス・マルトジエニック・アミラーゼ遺伝子 (Bacillusstearothermophilus maltogenic amylose gene)、バチルス・リケニホルミス  $\alpha$  アミラーゼ遺伝子 (Bacillus licheniformis alpha-amylase gene)、バチルス・アミロリケファチエンス・BAN アミラーゼ遺伝子 (Bacillus amyloliquefaciens BAN amylase gene)、バチルス・サブチリス・アルカリプロテアーゼ遺伝子 (Bacillus Subtilis alkaline protease gene) もしくはバチルス・プミルス・キシロシダーゼ遺伝子 (Bacillus pumilus xylosidase gene) のプロモータ、またはファージ・ラムダの  $P_b$  若しくは  $P_l$  プロモータ、大腸菌の lac、trp 若しくは tac プロモータなどが挙げられる。

哺乳動物細胞で作動可能なプロモータの例としては、SV40 プロモータ、MT-1 (メタロチオネイン遺伝子) プロモータ、またはアデノウイルス 2 主後期プロモータなどがある。昆虫細胞で作動可能なプロモータの例としては、ポリヘドリンプロモータ、P10 プロモータ、オートグラファ・カリホルニカ・ポリヘドロシス塩基性蛋白プロモータ、バキュウロウイルス即時型初期遺伝子 1 プロモータ、またはバキュウロウイルス 39K 遅延型初期遺伝子プロモータ等がある。酵母宿主細胞で作動可能なプロモータの例としては、酵母解糖系遺伝子由来のプロモータ、アルコールデヒドログナーゼ遺伝子プロモータ、TP11 プロモータ、ADH2-4c プロモータなどが挙げられる。

糸状菌細胞で作動可能なプロモータの例としては、ADH3 プロモータまたは tpiA プロモータなどがある。

また、本発明のDNAは必要に応じて、例えばヒト成長ホルモンターミネータまたは真菌宿主についてはTP11ターミネータ若しくはADH3ターミネータ

のような適切なターミネータに機能的に結合されてもよい。本発明の組み換えベクターは更に、ポリアデニレーションシグナル(例えばSV40またはアデノウイルス5E1b領域由来のもの)、転写エンハンサ配列(例えばSV40エンハンサ)および翻訳エンハンサ配列(例えばアデノウイルスVA RNAをコードするもの)のような要素を有していてもよい。

本発明の組み換えベクターは更に、該ベクターが宿主細胞内で複製することを可能にするDNA配列を具備してもよく、その一例としてはSV40複製起点(宿主細胞が哺乳類細胞のとき)が挙げられる。

本発明の組み換えベクターはさらに選択マーカーを含有してもよい。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)またはシゾサッカロマイセス・ポンベTP1遺伝子等のようなその補体が宿主細胞に欠けている遺伝子、または例えばアンピシリン、カナマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ネオマイシン若しくはヒグロマイシンのような薬剤耐性遺伝子を挙げることができる。

本発明のDNA、プロモータ、および所望によりターミネータおよび/または分泌シグナル配列をそれぞれ連結し、これらを適切なベクターに挿入する方法は当業者に周知である。

#### (4) 本発明の形質転換体

本発明のDNA又は組み換えベクターを適当な宿主に導入することによって形質転換体を作製することができる。

本発明のDNAまたは組み換えベクターを導入される宿主細胞は、本発明のDNA構築物を発現できれば任意の細胞でよく、細菌、酵母、真菌および高等真核細胞等が挙げられる。

細菌細胞の例としては、バチルスまたはストレプトマイセス等のグラム陽性菌又は大腸菌等のグラム陰性菌が挙げられる。これら細菌の形質転換は、プロトプラスト法、または公知の方法でコンピテント細胞を用いることにより行えばよい。

哺乳類細胞の例としては、HEK 293細胞、HeLa細胞、COS細胞、BHK細胞、CHL細胞またはCHO細胞等が挙げられる。哺乳類細胞を形質転換し、該細胞に導入されたDNA配列を発現させる方法も公知であり、例えば、エレクトロポーレーション法、リン酸カルシウム法、リポフェクション法等を用いることができる。

酵母細胞の例としては、サッカロマイセスまたはシゾサッカロマイセスに属する細胞が挙げられ、例えば、サッカロマイセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) またはサッカロマイセス・クルイベリ (*Saccharomyces kluyveri*) 等が挙げられる。酵母宿主への組み換えベクターの導入方法としては、例えば、エレクトロポーレーション法、スフェロプラスト法、酢酸リチウム法等を挙げることができる。

他の真菌細胞の例は、糸状菌、例えばアスペルギルス、ニューロスボラ、フザリウム、またはトリコデルマに属する細胞である。宿主細胞として糸状菌を用いる場合、DNA構築物を宿主染色体に組み込んで組換え宿主細胞を得ることにより形質転換を行うことができる。DNA構築物の宿主染色体への組み込みは、公知の方法に従い、例えば相同組換えまたは異種組換えにより行うことができる。

昆虫細胞を宿主として用いる場合には、組換え遺伝子導入ベクターおよびバキュロウイルスを昆虫細胞に共導入して昆虫細胞培養上清中に組換えウイルスを得た後、さらに組換えウイルスを昆虫細胞に感染させ、蛋白質を発現させることができる（例えば、*Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual*；及びカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、*Bio/Technology*, 6, 47 (1988) 等に記載）。

バキュロウイルスとしては、例えば、ヨトウガ科昆虫に感染するウイルスであるアウトグラファ・カリフォルニカ・スクレア・ポリヘドロシス・ウイルス (*Autographa californica nuclear polyhedrosis virus*) 等を用いることができる。

昆虫細胞としては、*Spodoptera frugiperda* の卵巣細胞である Sf9、Sf21 [バキュロウイルス・エクスプレッション・ベクターズ、ア・ラボラトリ・

マニュアル、ダブリュー・エイチ・フリーマン・アンド・カンパニー(W. H. Freeman and Company)、ニューヨーク(New York)、(1992)]、Trichoplusia ni の卵巣細胞であるH i F i v e (インビトロジェン社製)等を用いることができる。

組換えウイルスを調製するための、昆虫細胞への組換え遺伝子導入ベクターと上記バキュロウイルスの共導入方法としては、例えば、リン酸カルシウム法又はリポフェクション法等を挙げることができる。

上記の形質転換体は、導入されたDNA構築物の発現を可能にする条件下で適切な栄養培地で培養する。形質転換体の培養物から、本発明の蛍光融合蛋白質を単離精製するには、通常の蛋白質の単離、精製法を用いればよい。

例えば、本発明の蛋白質が、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し水系緩衝液に懸濁後、超音波破碎機等により細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。該無細胞抽出液を遠心分離することにより得られた上清から、通常の蛋白質の単離精製法、即ち、溶媒抽出法、硫安等による塩析法、脱塩法、有機溶媒による沈殿法、ジエチルアミノエチル(DEAE)セファロース等のレジンを用いた陰イオン交換クロマトグラフィー法、S-Sepharose FF(ファルマシア社製)等のレジンを用いた陽イオン交換クロマトグラフィー法、ブチルセファロース、フェニルセファロース等のレジンを用いた疎水性クロマトグラフィー法、分子篩を用いたゲルろ過法、アフィニティクロマトグラフィー法、クロマトフォーカシング法、等電点電気泳動等の電気泳動法等の手法を単独あるいは組み合わせて用い、精製標品を得ることができる。

#### (5) 本発明の蛍光蛋白質及びそれを含む融合蛍光蛋白質の利用

本発明は蛍光蛋白質を他の蛋白質と融合させることにより、融合蛍光蛋白質を構築することができる。

本発明の融合蛍光蛋白質の取得方法については特に制限はなく、化学合成により合成した蛋白質でもよいし、遺伝子組み換え技術による作製した組み換え蛋白質でもよい。

組み換え蛋白質を作製する場合には、先ず当該蛋白質をコードするDNA入手することが必要である。本明細書の配列表の配列番号1から30に記載したアミノ酸配列及び塩基配列の情報を利用することにより適当なプライマーを設計し、本発明の蛍光蛋白質の遺伝子を含むDNA断片を鑄型にしてPCRを行うことにより、本発明の蛍光蛋白質をコードするDNAを構築するのに必要なDNA断片を作製することができる。また同様に、融合すべき蛋白質をコードするDNA断片も入手する。

次いで、これらのDNA断片を順番に遺伝子組み換え技術により連結することにより、所望の融合蛍光蛋白質をコードするDNAを得ることができる。このDNAを適当な発現系に導入することにより、本発明の融合蛍光蛋白質を産生することができる。

本発明の蛍光蛋白質は、特に、標識としての利用価値が高い。即ち、本発明の蛍光蛋白質を被検アミノ酸配列との融合蛋白質として精製し、マイクロインジェクション法などの手法により細胞内に導入し、該融合蛋白質の分布を経時的に観察すれば、被検アミノ酸配列の細胞内におけるターゲッティング活性を検出することができる。

本発明の蛍光蛋白質を融合させる他の蛋白質（被検アミノ酸配列）の種類は特に限定されるものではないが、例えば、細胞内に局在する蛋白質、細胞内小器官に特異的な蛋白質、ターゲッティングシグナル（例えば、核移行シグナル、ミトコンドリアプレ配列）等が好適である。なお、本発明の蛍光蛋白質は、マイクロインジェクション法などにより細胞内に導入する以外に、細胞内で発現させて用いることも可能である。この場合には、本発明の蛍光蛋白質をコードするDNAが発現可能に挿入されたベクターが宿主細胞に導入される。

また、本発明の蛍光蛋白質は、レポーター蛋白質としてプロモータ活性の測定に用いることも可能である。即ち、被検プロモータの下流に、本発明の蛍光蛋白質をコードするDNAが配置されたベクターを構築し、これを宿主細胞に導入し、該細胞から発せられる本発明の蛍光蛋白質の蛍光を検出することにより、被検プロ

ロモータの活性を測定することが可能である。被検プロモータとしては、宿主細胞内で機能するものであれば、特に制限はない。

上記アミノ酸配列のターゲティング活性の検出やプロモータ活性の測定において用いられるベクターとしては、特に制限はないが、例えば、動物細胞用ベクターでは、「pNEO」(P. Southern, and P. Berg (1982) J. Mol. Appl. Genet. 1:3 27)、「pCAGGS」(H. Niwa, K. Yamamura, and J. Miyazaki. Gene 108, 193-200 (1991))、「pRc/CMV」(インビトロゲン社製)、「pCDM8」(インビトロゲン社製)などが、酵母用ベクターでは、「pRS303」、「pRS304」、「pRS305」、「pRS306」、「pRS313」、「pRS314」、「pRS315」,[pRS316] (R. S. Sikorski and P. Hieter (1989) Genetics 122: 19-27)、「pRS423」、「pRS424」、「pRS425」、「pRS426」(T. W. Christianson, R. S. Sikorski, M. Dante, J. H. Sher, and P. Hieter (1992) Gene 110: 119-122) などが好適に用いられる。

また、使用可能な細胞の種類も特に限定されず、各種の動物細胞、例えば、L細胞、BalbC-3T3細胞、NIH3T3細胞、CHO(Chinese hamster ovary)細胞、HeLa細胞、NRK(normal rat kidney)細胞、「Saccharomyces cerevisiae」などの酵母細胞や大腸菌 (E. coli) 細胞などを使用することができる。ベクターの宿主細胞への導入は、例えば、リン酸カルシウム法やエレクトロポレーション法などの常法により行うことができる。

上記のようにして得た、本発明の蛍光蛋白質と他の蛋白質(蛋白質Xとする)とを融合させた融合蛍光蛋白質を細胞内で発現させ、発する蛍光をモニターすることにより、細胞内における蛋白質Xの局在や動態を分析することが可能になる。即ち、本発明の融合蛍光蛋白質をコードするDNAで形質転換またはトランスフェクトした細胞を蛍光顕微鏡で観察することにより細胞内における蛋白質Xの局在や動態を可視化して分析することができる。

例えば、蛋白質Xとして細胞内オルガネラに特異的な蛋白質を利用するにより、核、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、分泌小胞、ペルオキソームなどの分布や動きを観察できる。

また、例えば、神経細胞の軸索、樹状突起などは発生途中の個体の中で著しく複雑な走向の変化を示すので、こういった部位を蛍光ラベルすることにより動的解析が可能になる。

本発明の蛍光蛋白質の蛍光は、生細胞のまま検出することが可能である。この検出は、例えば、蛍光顕微鏡（カールツァイス社 アキシオフォト フィルターセット 09）や画像解析装置（ATTO デジタルイメージアナライザ）などを用いて行うことが可能である。

顕微鏡の種類は目的に応じて適宜選択できる。経時変化を追跡するなど頻回の観察を必要とする場合には、通常の落射型蛍光顕微鏡が好ましい。細胞内の詳細な局在を追及したい場合など、解像度を重視する場合は、共焦点レーザー顕微鏡の方が好ましい。顕微鏡システムとしては、細胞の生理状態を保ち、コンタミネーションを防止する観点から、倒立型顕微鏡が好ましい。正立顕微鏡を使用する場合、高倍率レンズを用いる際には水浸レンズを用いることができる。

フィルターセットは蛍光蛋白質の蛍光波長に応じて適切なものを選択できる。本発明の蛍光蛋白質は、励起極大波長が 548 nm であり、蛍光極大波長が 559 nm であることから、励起光 530～550 nm、蛍光 550～600 nm 程度のフィルターを使用することが好ましい。

また、蛍光顕微鏡を用いた生細胞での経時観察を行う場合には、短時間で撮影を行うべきなので、高感度冷却CCDカメラを使用する。冷却CCDカメラは、CCDを冷却することにより熱雑音を下げ、微弱な蛍光像を短時間露光で鮮明に撮影することができる。

また、分子間の相互作用を分析する手法の一つとして、FRET（蛍光共鳴エネルギー転移）が知られている。FRETでは、例えば、第一の蛍光蛋白質としてのシアン蛍光蛋白質（CFP）で標識した第一の分子と、第二の蛍光蛋白質としての黄色蛍光蛋白質（YFP）で標識した第二の分子とを共存させることにより、黄色蛍光蛋白質（YFP）をアクセプター分子として作用させ、シアン蛍光蛋白質（CFP）をドナー分子として作用させ、両者の間でFRET（蛍光共鳴

エネルギー転移)を生じさせることにより、第一の分子と第二の分子との間の相互作用を可視化することができる。即ち、FRETでは2種類の分子にそれぞれ異なる色素を導入し、エネルギーレベルの高い方の色素(ドナー分子)を選択的に励起し、その色素の蛍光を測定し、もう一方の色素(アクセプター分子)からの長波長蛍光も測定して、それらの蛍光変化量によって分子間の相互作用を可視化する。両方の色素が、2種類の分子の相互作用によって近接したときのみドナー分子の蛍光の減少とアクセプター分子の蛍光の増加が1波長励起2波長測光法により観測される。しかし、アクセプター分子に色素蛋白質を用いた場合は、両方の色素が、2種類の分子の相互作用によって近接したときのみドナー分子の蛍光の減少を生じ1波長励起1波長測光法により観測することができる。即ち、測定機器の簡易化が可能となる。.

本発明の蛍光蛋白質及び色素蛋白質は、特に、FRET(蛍光共鳴エネルギー転移)におけるドナー分子及びアクセプター分子としての利用価値が高い。即ち、本発明の色素蛋白質と被験物質との融合体(第一の融合体)を作製する。次いで、該被験物質と相互作用する別の被験物質と別の蛍光蛋白質との融合体(第2の融合体)を作製する。そして、第一の融合体と第2の融合体とを相互作用させ、発する蛍光を分析することにより、上記2種類の被験物質間の相互作用を分析することができる。なお、本発明の色素蛋白質を用いたFRET(蛍光共鳴エネルギー転移)は、試験管内で行ってもよいし、細胞内で行ってもよい。

さらにまた、本発明の蛍光蛋白質又は色素蛋白質の何れか1種以上をドナー蛋白質又はアクセプター蛋白質として使用することによって、分析物質の標的配列の両端にドナー蛍光蛋白質とアクセプター蛍光蛋白質が結合している構造を有する蛍光指示薬を作成することもできる。分析物質の該標的配列への結合又は作用の有無により、指示薬の立体構造が変化し、これにより蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)の有無が生じさせることができる。

#### (6) 本発明のキット

本発明によれば、本明細書に記載した蛍光蛋白質、融合蛍光蛋白質、DNA、組み換えベクター又は形質転換体から選択される少なくとも1種以上を含むことを特徴とする、細胞内成分の局在の分析及び／又は生理活性物質の分析のためのキットが提供される。本発明のキットは、それ自体既知の通常用いられる材料及び手法で調製することができる。

蛍光蛋白質又はDNAなどの試薬は、適当な溶媒に溶解することにより保存に適した形態に調製することができる。溶媒としては、水、エタノール、各種緩衝液などを用いることができる。

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

### 実施例

#### 実施例1：点変異導入による多量体形成阻害変異体の作製

K0-1のアミノ酸配列から多量体形成界面を予測し、多量体形成界面のアミノ酸を置換し、なおかつ蛍光特性を保持するようK0-1の単量体化を行った。点変異導入はK0-1を挿入した大腸菌発現ベクター（pRSET B）（国際公開WO 03/54191号公報に記載のK0-1をコードするDNAを有する発現ベクター）で点変異導入プライマーを用いて行った。具体的には鋳型プラスミドの片側鎖に複数の変異導入プライマーを同時にアニールさせ、ポリメラーゼで伸長させる。各プライマーにより伸長された各DNA断片を同反応液中でDNAリガーゼを用いてつなぎ、変異導入された部分以外が鋳型と相補的なものを得るという手法を行った。DNAリガーゼで各DNA断片をつなぐ際にDNAの末端にリン酸基を必要とするため、用いたプライマーは5'側のリン酸化を行った。

##### （1）プライマーの5'リン酸化

100 μM プライマー	2 μl
10× T4 polynucleotide kinase buffer	5 μl
100 μM ATP	0.5 μl

滅菌水 41.5  $\mu$  l

T4 polynucleotide kinase (10 U/ $\mu$  l) 1  $\mu$  l

上記混合物を37°Cで30分間インキュベートした。ここでプライマーとしては、以下の配列番号3から17に記載の塩基配列を有するプライマーを使用した。

K11R, F13Y

CCAGAGATGAAGATGAGGTACTACATGGACGGC (配列番号59)

V25I

CATGAGTTCACAATTGAAGGTGAAGGC (配列番号60)

K32R

GAAGGCACAGGCAGACCTTACGAGGGA (配列番号61)

S55A

CCAATGCCCTTCGCGTTGACTTAGTG (配列番号62)

T62V

TTAGTGTACACGTGTTCTGTTACGGC (配列番号63)

Q96E

GAAAGGTCGTTGGAGTTCGAAGATGGT (配列番号64)

F102S, A104S

GAAGATGGTGGGTCCGCTTCAGTCAGTGCG (配列番号65)

C115T, E117Y

AGCCTTAGAGGAAACACCTCTACCAACAAATCCA (配列番号66)

V123T

CAAATCCAAATTACTGGGGTTAACTTTCCTG (配列番号67)

V133I

GCCGATGGTCCTATCATGCAAAACCAAAGT (配列番号68)

S139V

GCCGATGGTCCTATCATGCAAAACCAAAGTGTGATTGGGAGCCA (配列番号69)

T150A, C151S

GAGAAAATTACTGCCAGCGACGGAGTTCTGAAG (配列番号 7 0)

F162Y, A166E

GATGTTACGATGTACCTAAACTTGAAGGAGGCCGGCAATCAC (配列番号 7 1)

Q190G, F193Y, G195S

CTTAAAATGCCAGGAAGCCATTACATCAGCCATGCCCTCGTCAGG (配列番号 7 2)

C217S

GATGCAGTAGCTCATTCCCTCGAGCACCAACCACC (配列番号 7 3)

(2) 点変異導入 PCR

5' リン酸化プライマー  $4\mu l$

template (K0-pRSET B)  $100ng$

10× polymerase buffer  $2.5\mu l$

10× DNA ligase buffer  $2.5\mu l$

2.5mM dNTPs  $1\mu l$

polymerase (pfu)  $2.5U/\mu l$   $1\mu l$

Taq DNA ligase  $40U/\mu l$   $0.5\mu l$

滅菌水で計  $50\mu l$  とする。

プログラム：

サーマルサイクラーは GeneAmp PCR system 9700 を使用した。

1)  $65^{\circ}C$  5 min

2)  $95^{\circ}C$  2 min

3)  $95^{\circ}C$  20 sec

4)  $52^{\circ}C$  20 sec

5)  $65^{\circ}C$  8 min

上記の 3) ~ 5) を 25 サイクル繰り返す

6)  $75^{\circ}C$  7 min

7)  $4^{\circ}C$  hold

### (3) Dpn1 処理

PCR 後のサンプルに Dpn1 を  $1\mu\text{l}$  加えて  $37^\circ\text{C}$  に 1 時間インキュベートしてテンプレートプラスミドを切断した。

### (4) 大腸菌への形質転換

Dpn1 処理後のサンプルを大腸菌 JM109 に形質転換して変異導入後の K0-1 を発現させた。

### (5) 単量体化 Kusabira-Orange (mK0) のアミノ酸配列

変異導入後の K0 変異体の塩基配列を解析し、アミノ酸配列を決定した。その結果、11 番目のリジン (K) をアルギニン (R) に、13 番目のフェニルアラニン (F) をチロシン (Y) に、25 番目のバリン (V) をイソロイシン (I) に、32 番目のリジン (K) をアルギニン (R) に、55 番目のセリン (S) をアラニン (A) に、62 番目のトレオニン (T) をバリン (V) に、96 番目のグルタミン (Q) をグルタミン酸 (E) に、102 番目のフェニルアラニン (F) をセリン (S) に、104 番目のアラニン (A) をセリン (S) に、115 番目のシステイン (C) をトレオニン (T) に、117 番目のグルタミン酸 (E) をチロシン (Y) に、123 番目のバリン (V) をトレオニン (T) に、133 番目のバリン (V) をイソロイシン (I) に、139 番目のセリン (S) をバリン (V) に、150 番目のトレオニン (T) をアラニン (A) に、151 番目のシステイン (C) をセリン (S) に、162 番目のフェニルアラニン (F) をチロシン (Y) に、166 番目のアラニン (A) をグルタミン酸 (E) に、190 番目のグルタミン (Q) をグリシン (G) に、193 番目のフェニルアラニン (F) をチロシン (Y) に、195 番目のグリシン (G) をセリン (S) に、217 番目のシステイン (C) をセリン (S) に置換されていた。さらに Kozak 配列付加のため 2 番目のセリン (S) の前にバリン (V) を導入した。この変異体を mK0 とした。mK0 のアミノ酸配列を配列表の配列番号 1 に記載し、塩基配列を配列表の配列番号 2 に記載する。

大腸菌を用いて mKO に His-Tag を付加した蛋白質を常法により発現させ、Ni-Agarose を用いて精製した。

### 実施例 2：蛍光特性の解析

実施例 1 で精製した mKO 蛋白質の蛍光及び吸収スペクトルを以下の通り測定し、量子収率およびモル吸光係数を算出した。

20  $\mu$  M 蛍光蛋白、50 mM HEPES pH7.5 溶液を用いて吸収スペクトルを測定した。このスペクトルのピークの値よりモル吸光係数を計算した。mKO では 548nm に吸収のピークが認められ、500nm における吸収が 0.0025 となるように蛍光蛋白を上記の緩衝液で希釈して、500nm で励起した時の蛍光スペクトルと 590nm における蛍光による励起スペクトルを測定した。DsRed(CLONTECH) を同様に 500nm における吸収が 0.0025 となるようにして蛍光スペクトルを測定し、DsRed の量子収率を 0.29 として mKO の量子収率を求めた。

結果を表 1、図 1 及び図 2 に示す。表 1 には、国際公開 WO 03/54191 号公報に記載の KO 蛋白質（二量体蛋白質）のデータも併記する。

表1

	励起極大	蛍光極大	モル吸光係数	量子収率	アミノ酸数	多量体形成	pH感受性
KO	548 nm	561 nm	109750	0.45	217	二量体	pKa<5.0
mKO	548 nm	559 nm	51600	0.6	218	単量体	pKa=5.0

### 実施例 3：超遠心分析による分子量の測定

mKO 蛋白質溶液を 150 mM KCl, 50 mM HEPES-KOH pH7.4 とした。mKO の分子量決定のため超遠心分析をおこなった。超遠心機 XL-1 (ベックマン・コールター) を用いて 25,000 rpm、22 時間遠心して、mKO の吸収極大 (548nm) 付近の 540nm の吸収を測定した。その測定結果から mKO の分子量は 28 kDa と計算された (図 3)。これはアミノ酸配列から予測される 26 kDa とほぼ一致し、mKO が単量体として存在することが確認された。

#### 実施例4：ミトコンドリアへのターゲティング

K0 および mK0 の N 末端に、Yeast 由来の cytochrome oxidase サブユニット 4 の N 末端 12 アミノ酸 (MLSLRQSIRFFK) を付加し、HeLa 細胞のミトコンドリアへのターゲティングを行い、ミトコンドリアのラベルを行った。K0 (二量体) は正確にターゲティングされずに、ミトコンドリアが粒々に染色されているのが確認された (図 4)。一方、mK0 (単量体) は正確にミトコンドリアにターゲティングされ、細長い糸状のミトコンドリアが観察され、単量体化による有効性が確認された (図 5)。

#### 実施例5：蛍光特性の異なる mK0 の変異体の作製

##### (1) 変異導入

mK0 のアミノ酸を置換し、mK0 とは異なった蛍光特性を持つ蛍光蛋白質の作製を行った。点変異導入は mK0 を挿入した大腸菌発現ベクター (pRSET<sub>B</sub>) に点変異導入プライマーをもついて PCR をかけることにより行った。PCR に用いたプライマーは 5' 側のリン酸化を行った。

##### (a) プライマーの 5' リン酸化

100 μM primer	2 μl
10× T4 polynucleotide kinase buffer	5 μl
100 μM ATP	0.5 μl
滅菌水	41.5 μl
T4 polynucleotide kinase (10 U/μl)	1 μl

37°Cで 30 分間インキュベートした。

##### (b) 点変異導入 PCR

5' リン酸化プライマー	4 μl
template (mK0-pRSET <sub>B</sub> )	100ng
10× polymerase buffer	2.5 μl

10× DNA ligase buffer 2.5  $\mu$ l

2.5mM dNTPs 1  $\mu$ l

polymerase (pfu) 2.5U/ $\mu$ l 1  $\mu$ l

Taq DNA ligase 40U/ $\mu$ l 0.5  $\mu$ l

滅菌水で計 50  $\mu$ l とする。

#### プログラム

サーマルサイクラーは GeneAmp PCR system 9700 を使用した。

1) 65°C 5 min

2) 95°C 2 min

3) 95°C 20 sec

4) 52°C 20 sec

5) 65°C 8 min

6) 75°C 7 min

7) 4°C hold

3) ~ 5) を 25 サイクル

#### (c) Dpn1 処理

PCR 後のサンプルに Dpn1 を 1  $\mu$ l 加えて 37°C に 1 時間インキュベートしてテンプレートプラスミドを切断した。

#### (d) 大腸菌への形質転換

Dpn1 処理後のサンプルを大腸菌 JM109 (DE3) に形質転換して変異導入後の mKO を発現させ解析を行なった。

#### (2) mKO 変異体のアミノ酸置換部位および蛍光特性

蛍光測定には蛍光分光光度計 F-2500 (HITACHI) を使用した。吸収測定には分光光度計 U-3310 (HITACHI) を使用した。

(i) UV 励起緑色蛍光変異体 mKVU-1 (アミノ酸配列を配列番号 3 に示し、塩基配列を配列番号 4 に示す)

mKO の 70 番目のプロリン (P) をシステイン (C) に、160 番目のバリン (V) をアスパラギン酸 (D) に、162 番目のメチオニン (M) をロイシン (L) に、176 番目のフェニルアラニン (F) をメチオニン (M) にアミノ酸置換することにより、505nm に蛍光ピークを持ち、398nm に励起のピークを持つ緑色蛍光蛋白質となった (図 6、7)。モル吸光係数は 10000 で、蛍光の量子収率は 0.27 となった。

(ii) 青色蛍光変異体 mKUV-2 (アミノ酸配列を配列番号 5 に示し、塩基配列を配列番号 6 に示す)

mKO の 65 番目のシステイン (C) をグリシン (G) に、70 番目のプロリン (P) をグリシン (G) に、160 番目のバリン (V) をアスパラギン酸 (D) に、176 番目のフェニルアラニン (F) をメチオニン (M) にアミノ酸置換することにより、469nm に蛍光ピークを持ち、322nm に励起のピークを持つ青色蛍光蛋白質となった (図 8、9)。モル吸光係数は 12500 で、蛍光の量子収率は 0.2 となった。

(iii) 緑色蛍光変異体 mKO-FM32 (アミノ酸配列を配列番号 7 に示し、塩基配列を配列番号 8 に示す)

mKO の 65 番目のシステイン (C) をアラニン (A) に、70 番目のプロリン (P) をグリシン (G) にアミノ酸置換することにより、506nm に蛍光ピークを持ち、493nm に励起のピークを持つ緑色蛍光蛋白質となった (図 10、11)。モル吸光係数は 27500 で、蛍光の量子収率は 0.44 となった。

(iv) 赤色蛍光変異体 mKO-F90 (アミノ酸配列を配列番号 9 に示し、塩基配列を配列番号 10 に示す)

mKO の 41 番目のメチオニン (M) をロイシン (L) に、49 番目のリジン (K) をグルタミン酸 (E) に、69 番目のアルギニン (R) をリジン (K) に、145 番目のセリン (S) をトリプトファン (W) に、185 番目のリジン (K) をグルタミン酸 (E) に、188 番目のリジン (K) をグルタミン酸 (E) に、192 番目のセリン (S) をア

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図19

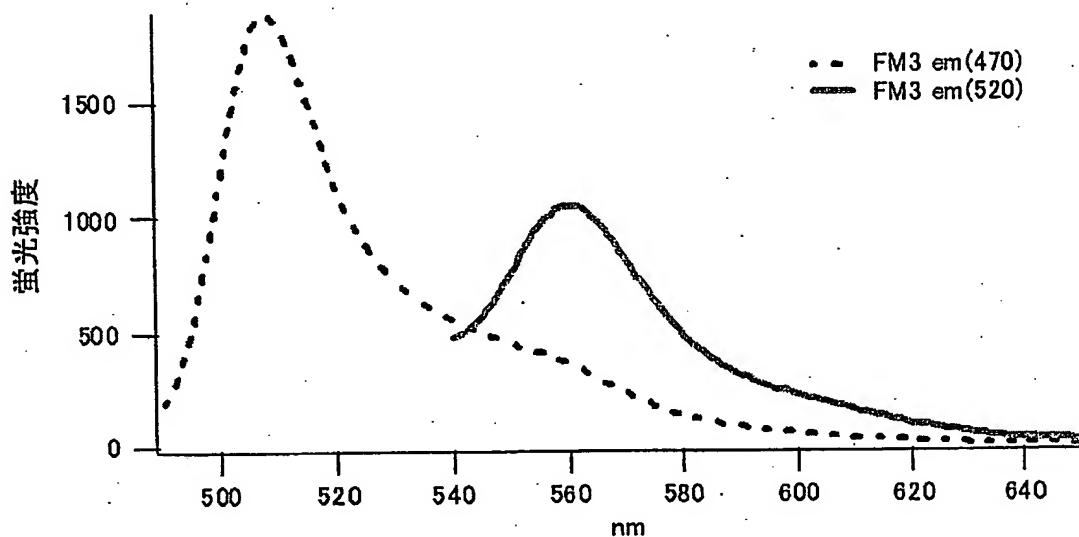
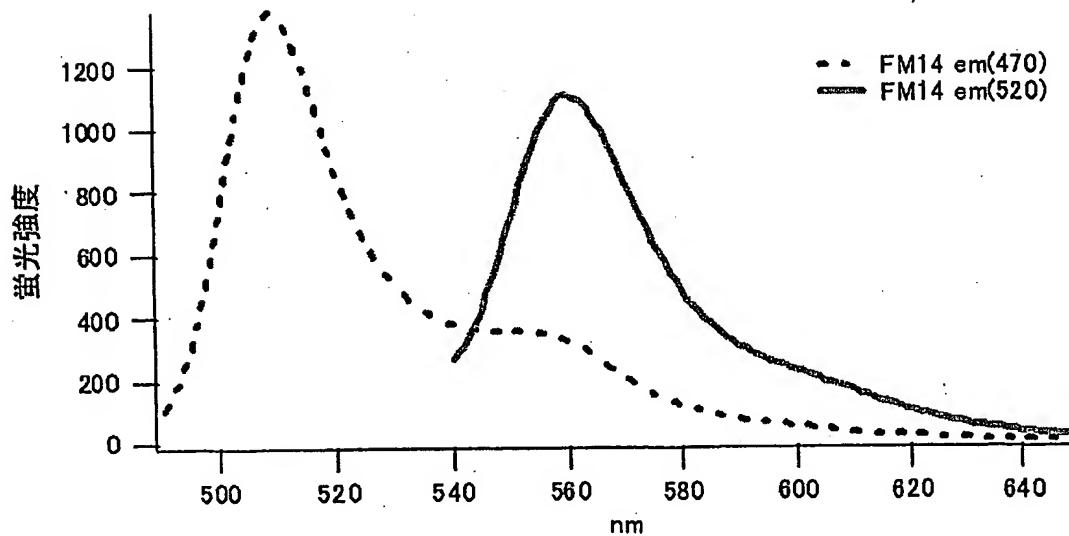


図20



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 2 1

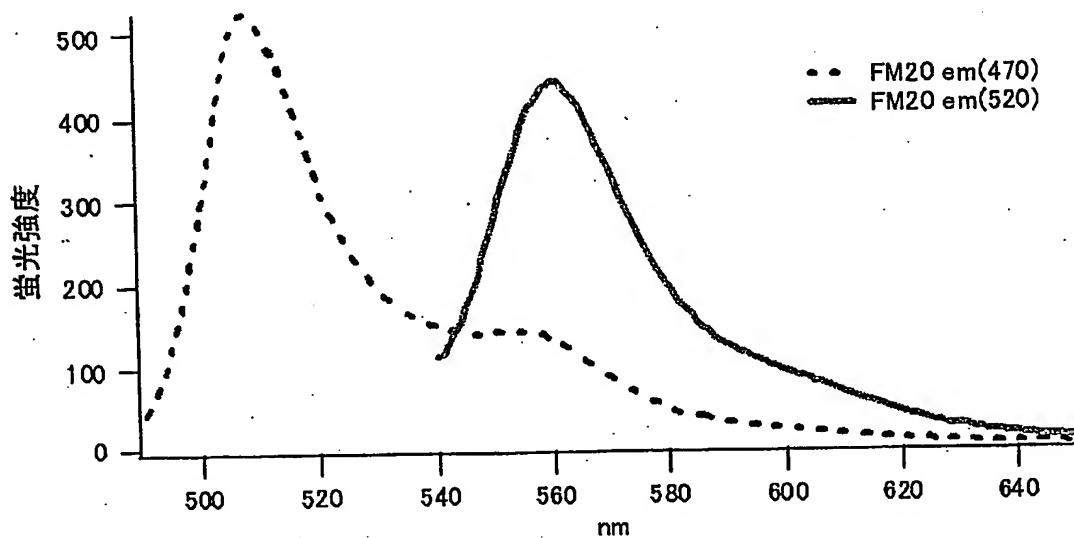
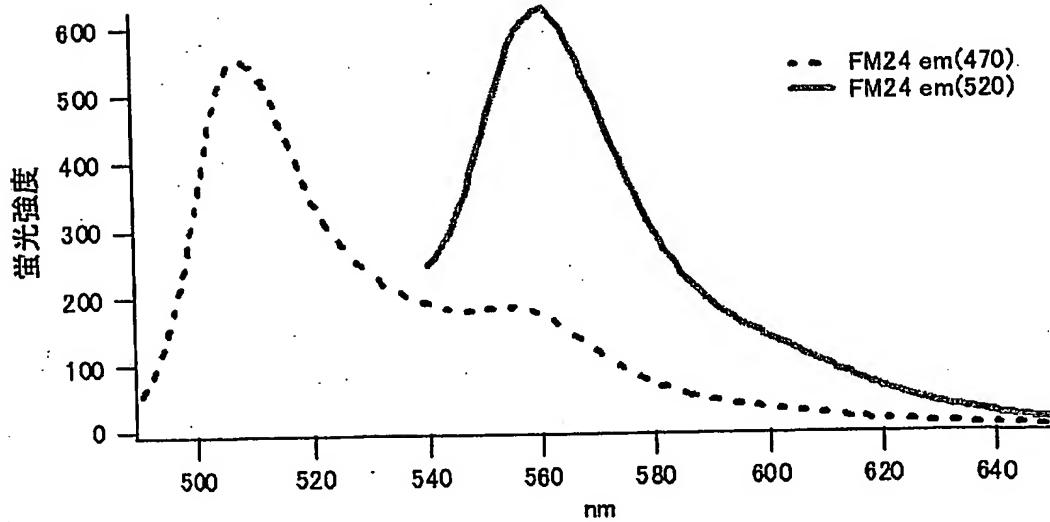


図 2 2



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 2 3

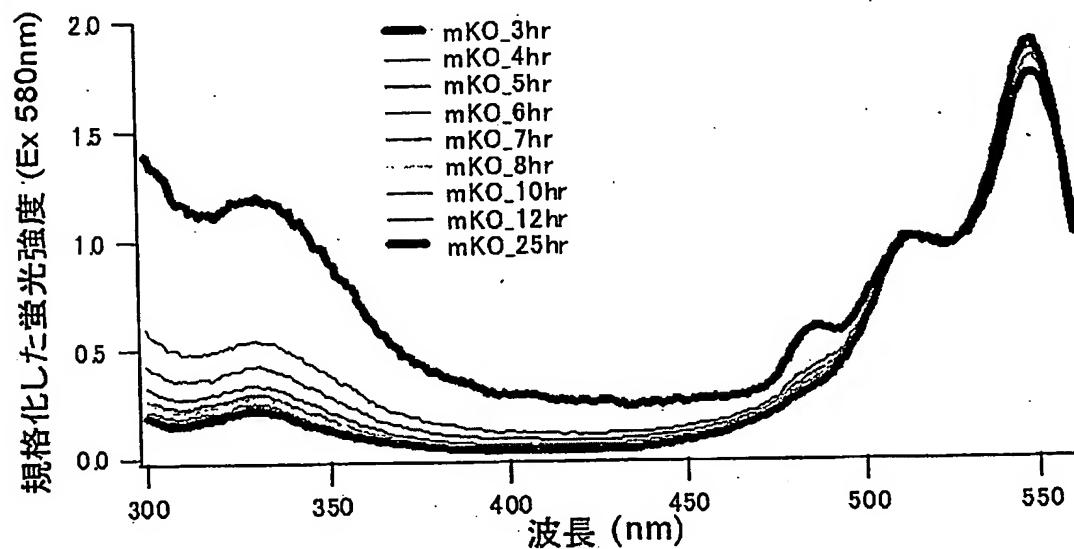


図 2 4

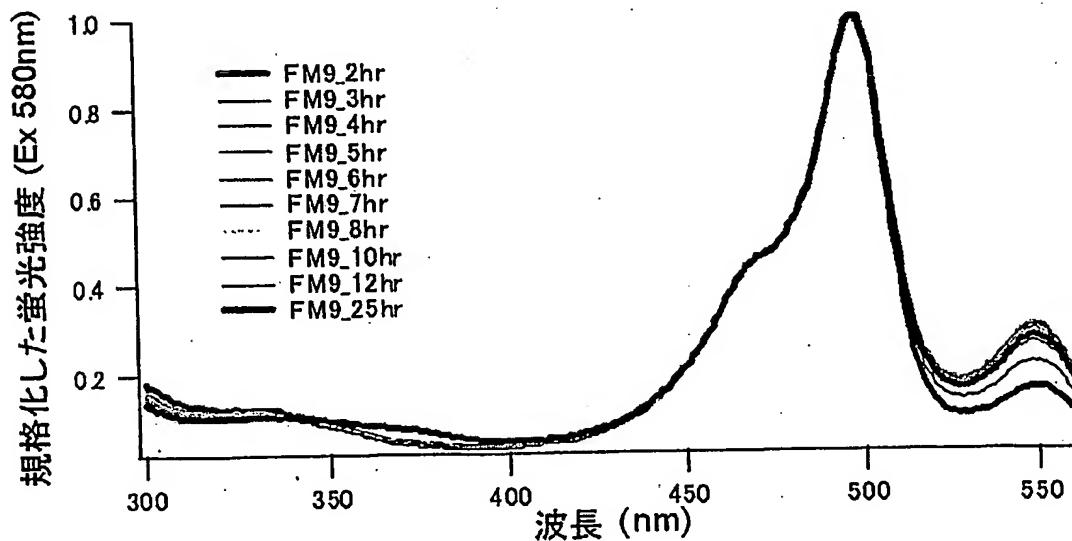


図 2 5

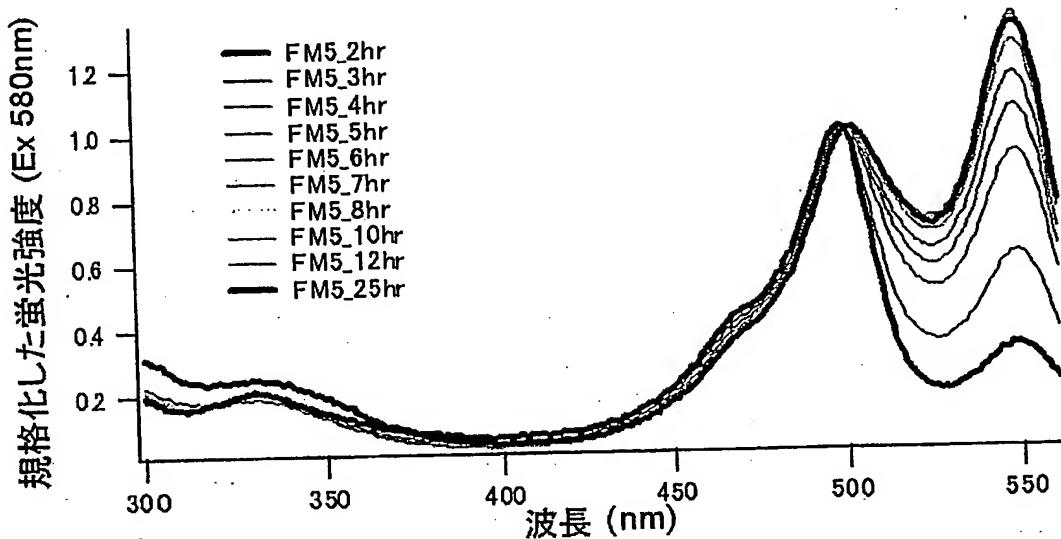


図 2 6

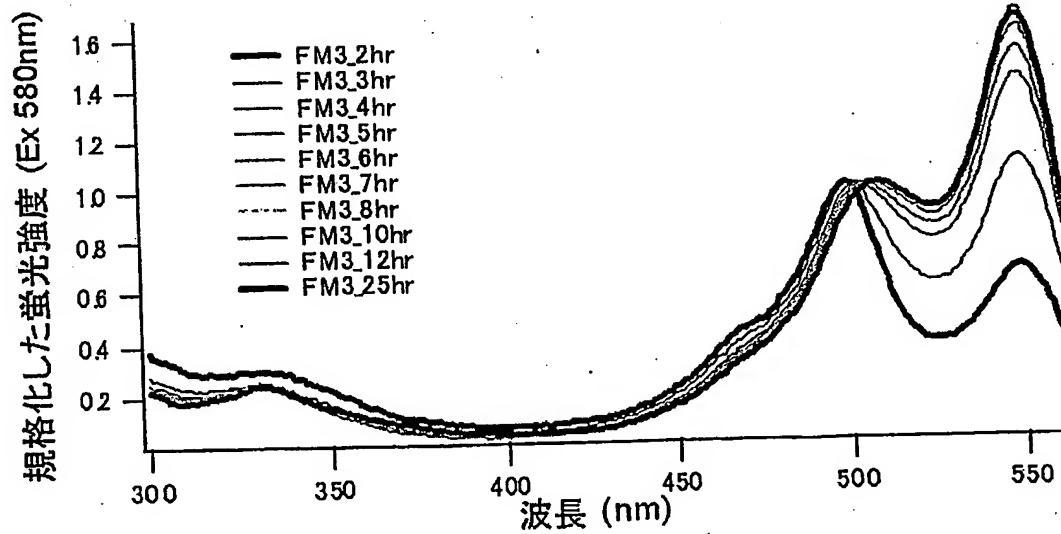


図27

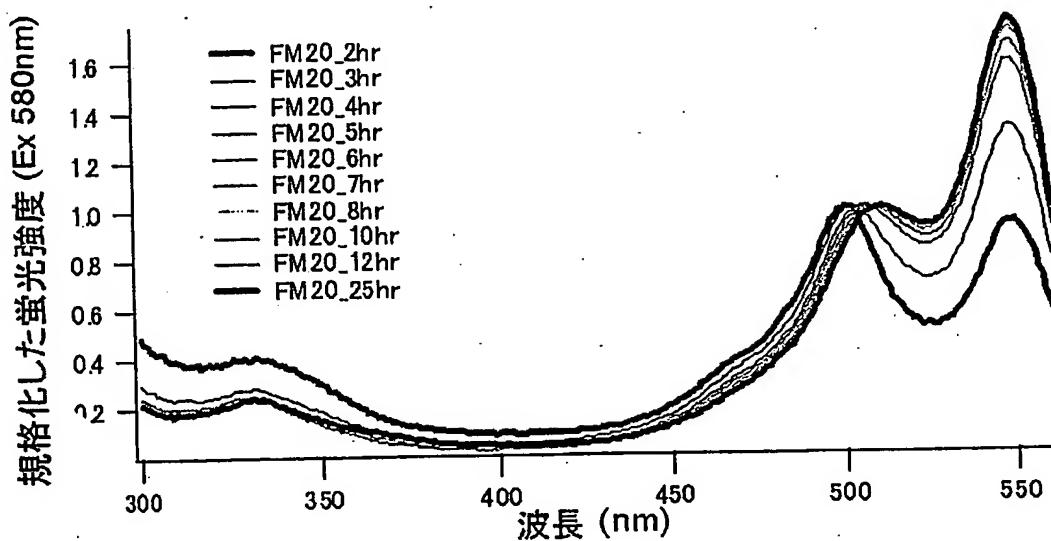


図28

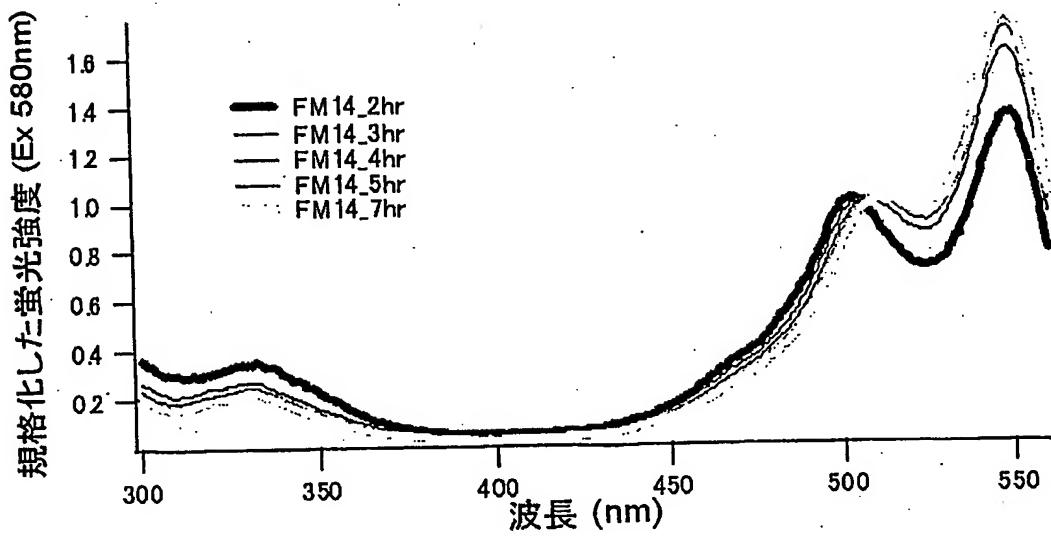


図 2 9

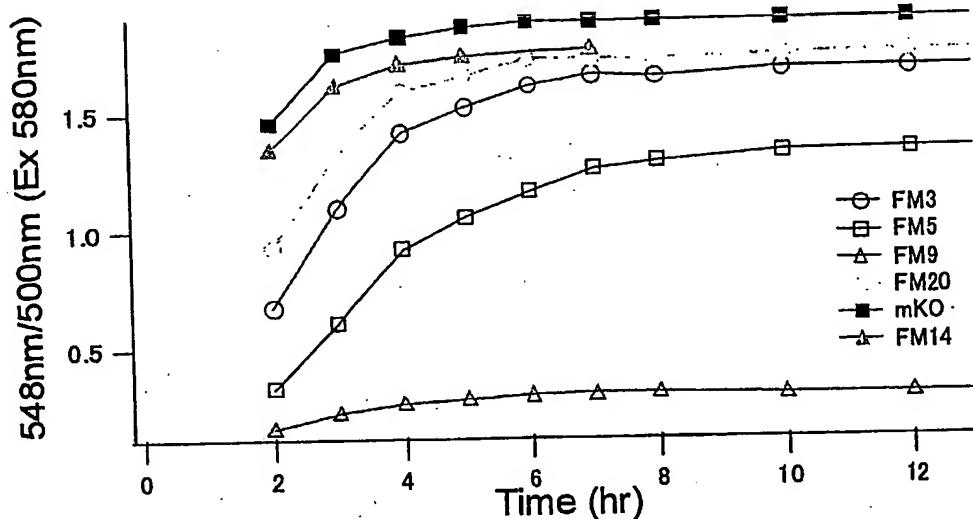
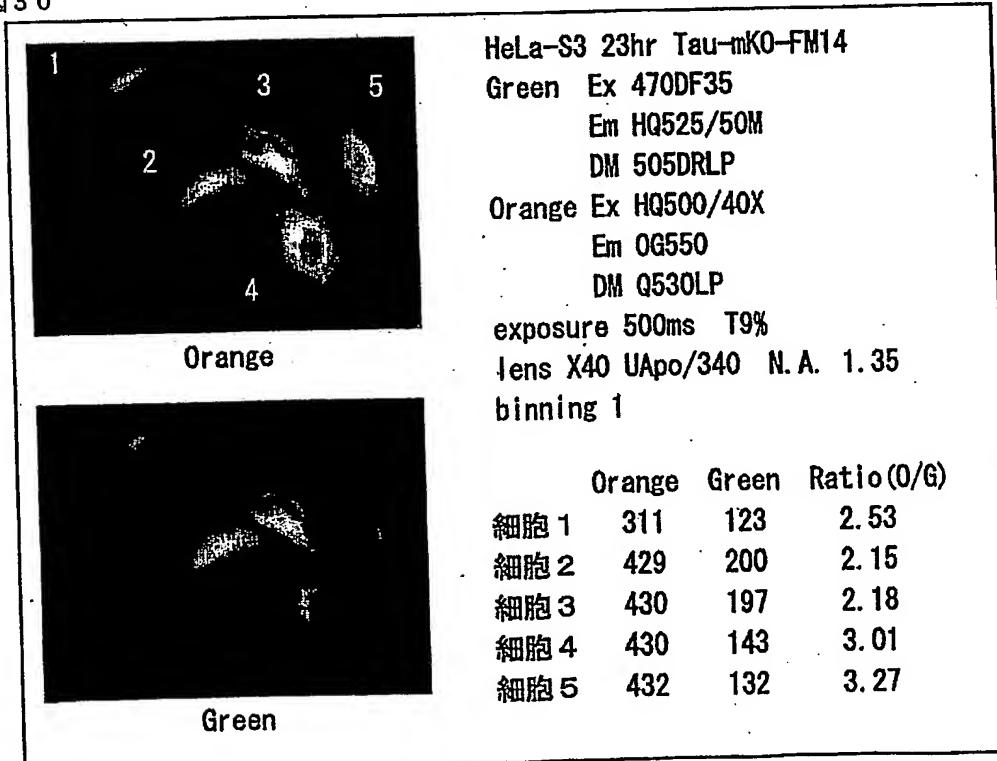


図 3 0



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 3 1

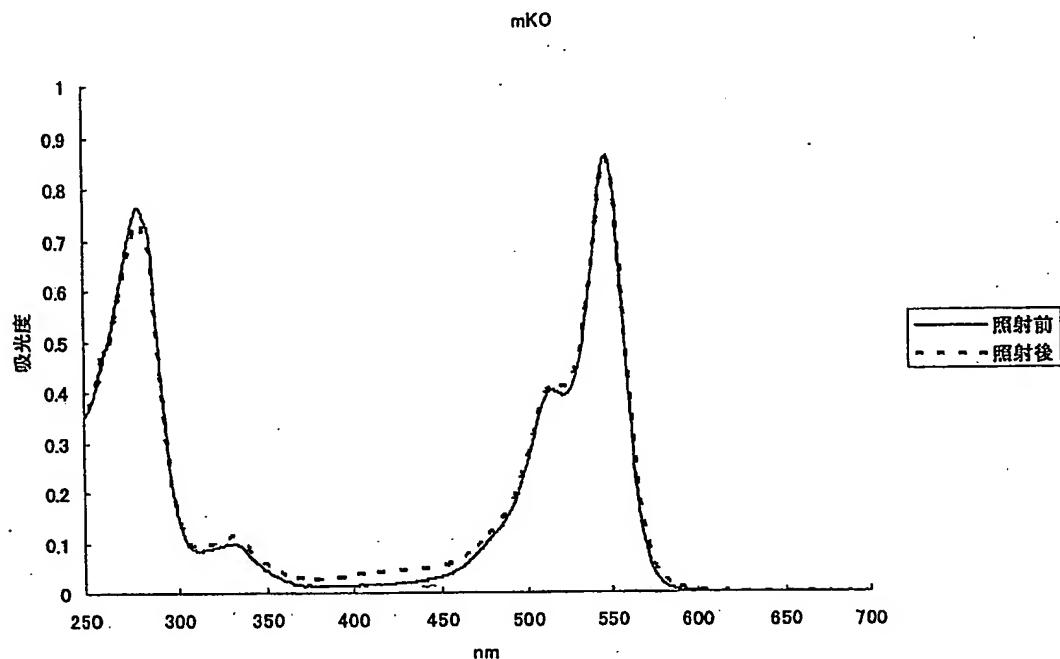
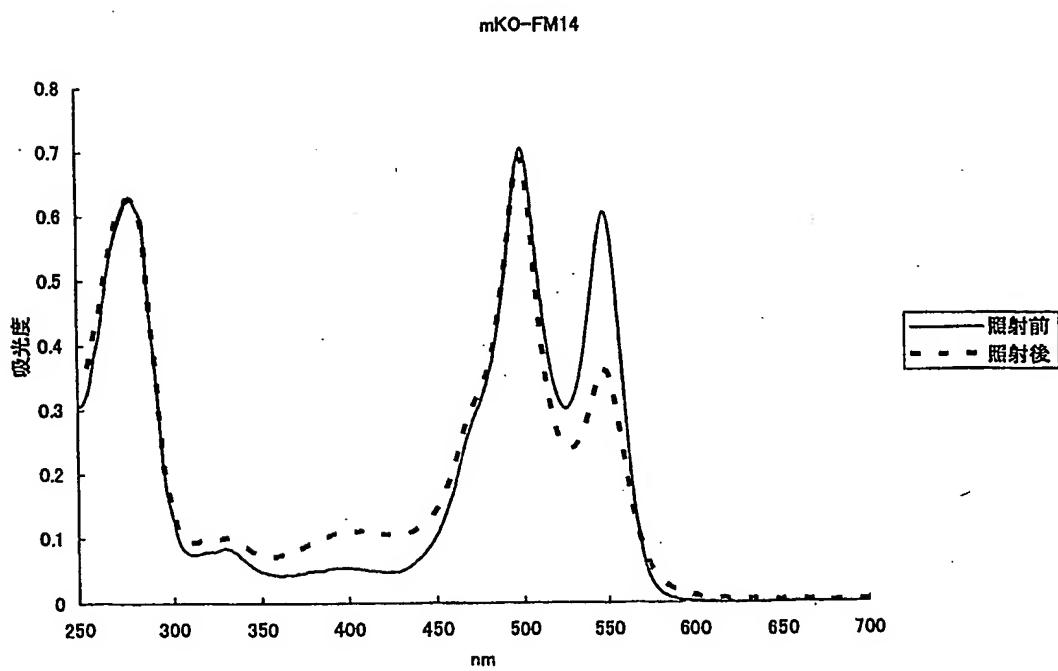


図 3 2



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 3

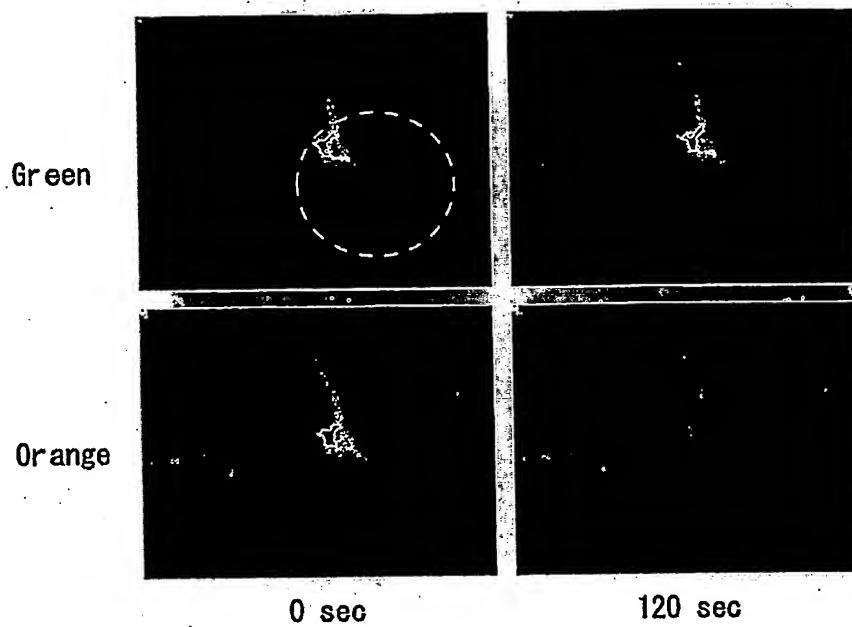
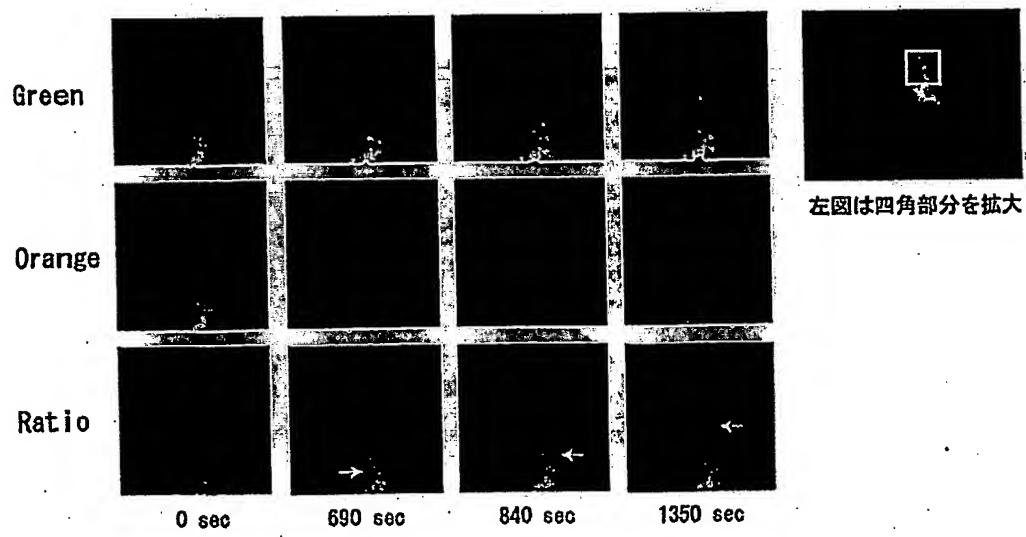


図 4



左図は四角部分を拡大

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 3 5

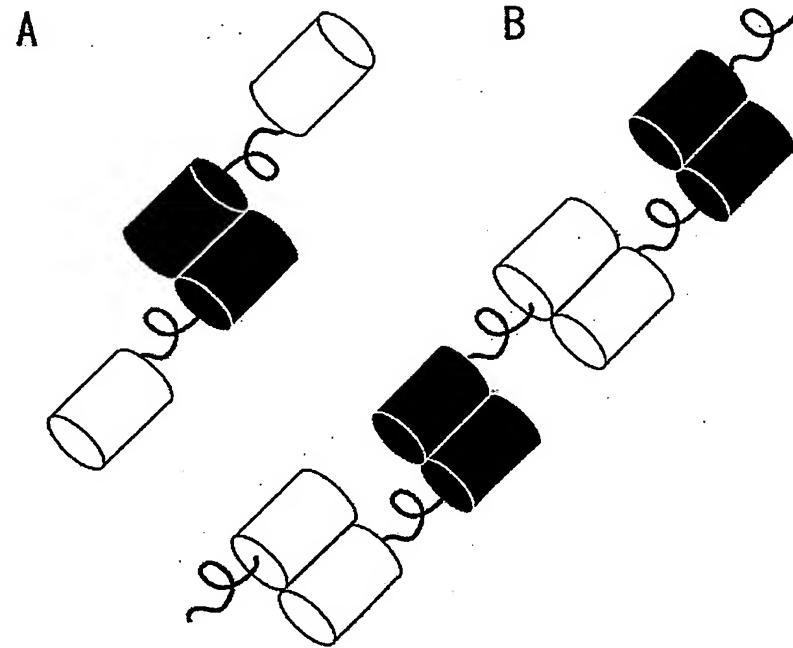
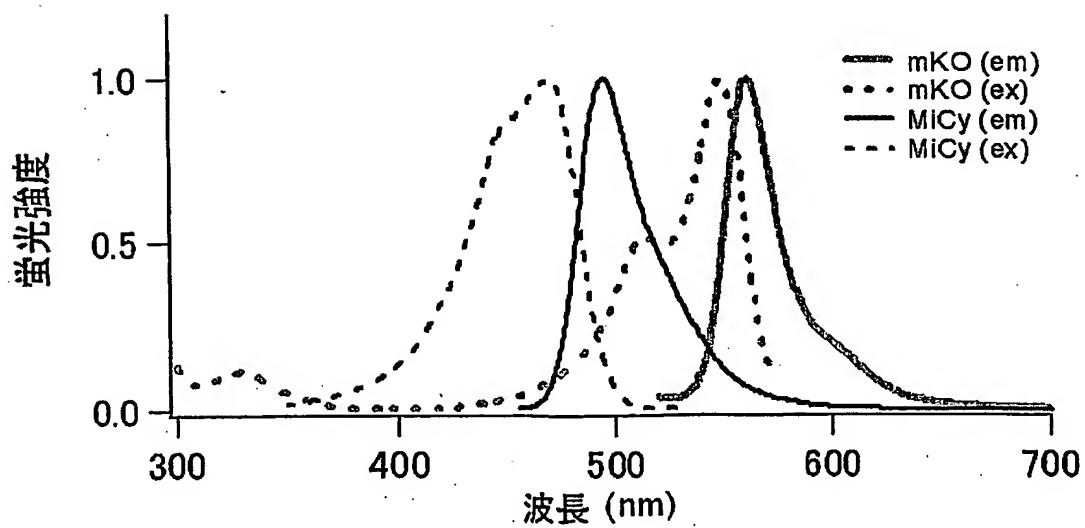


図 3 6



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 3 7

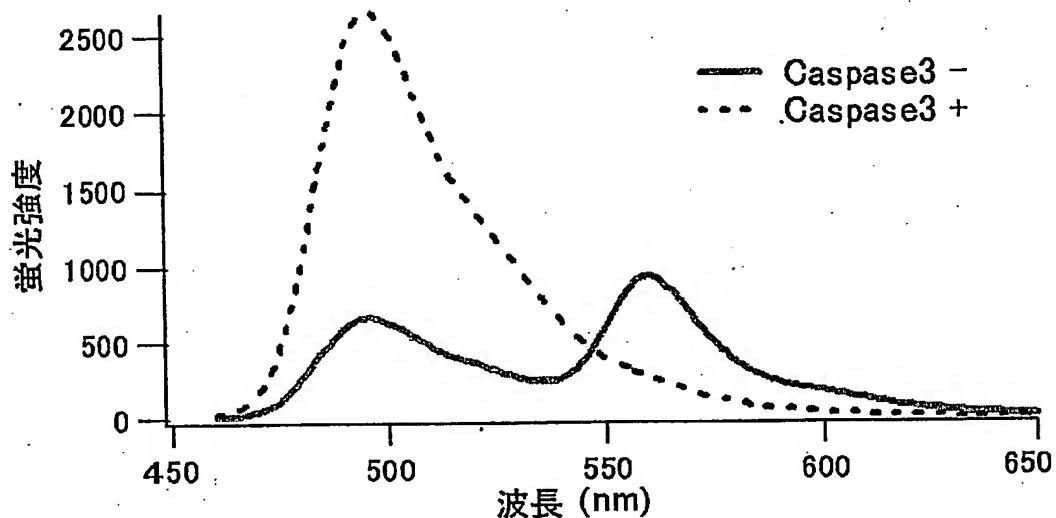
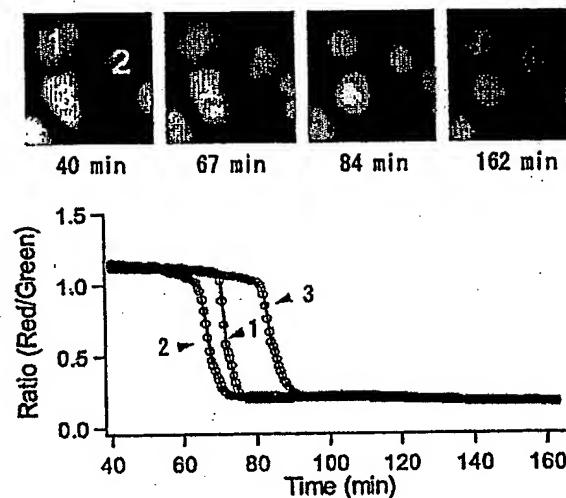


図 3 8



440AF21, 455DRLP, 480ALP  
 T 1%, binning 4, Exposure 187 ms  
 X40 Uapo/340, Interval 30sec

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図39

COCP 20uM

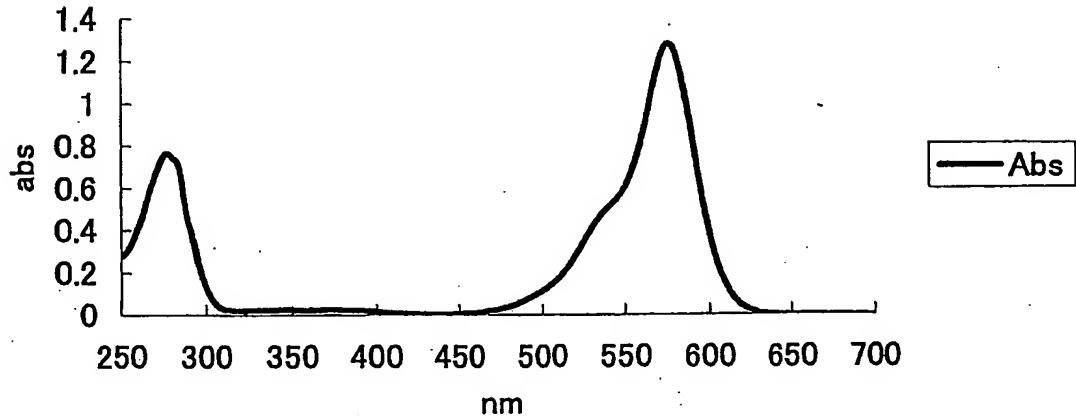
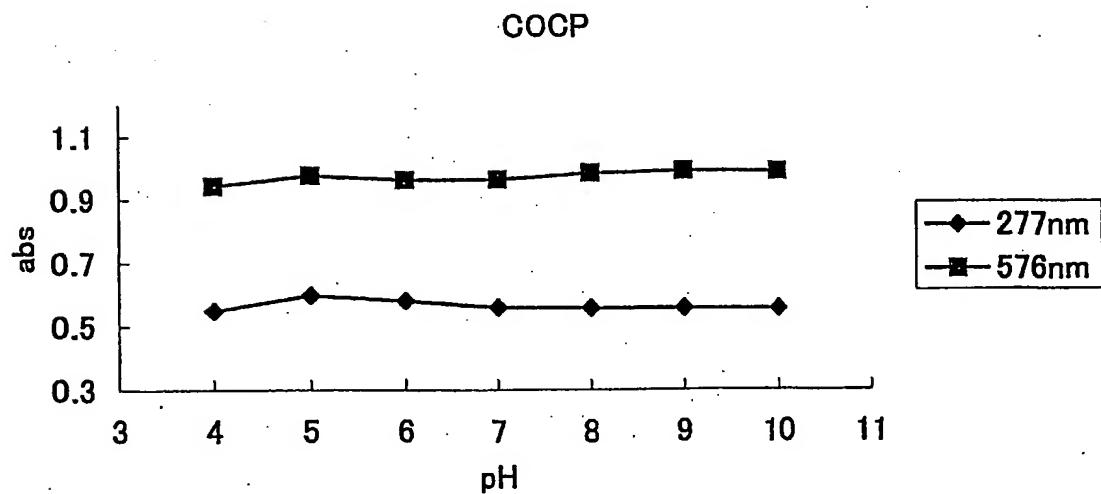


図40



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 4 1

keima616

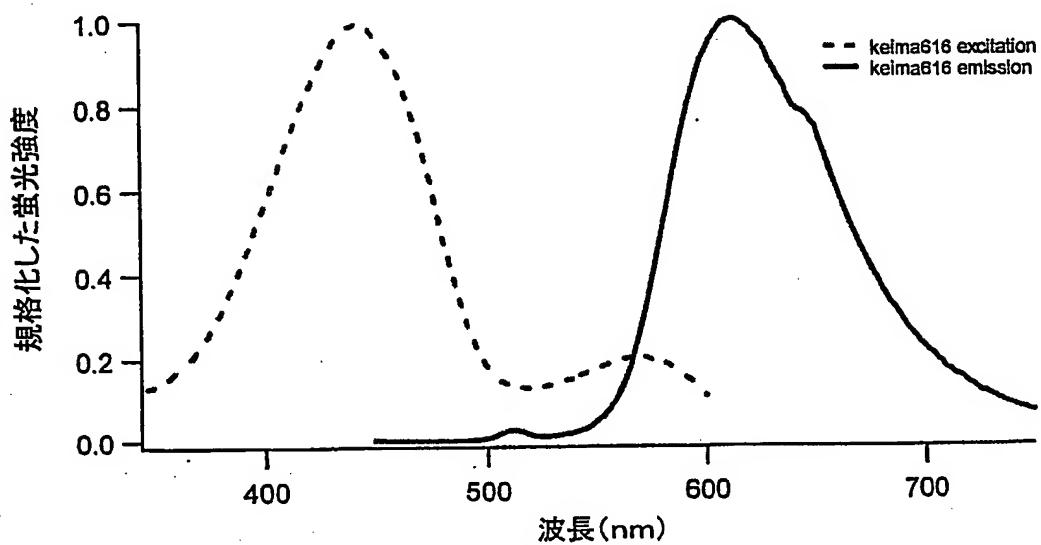
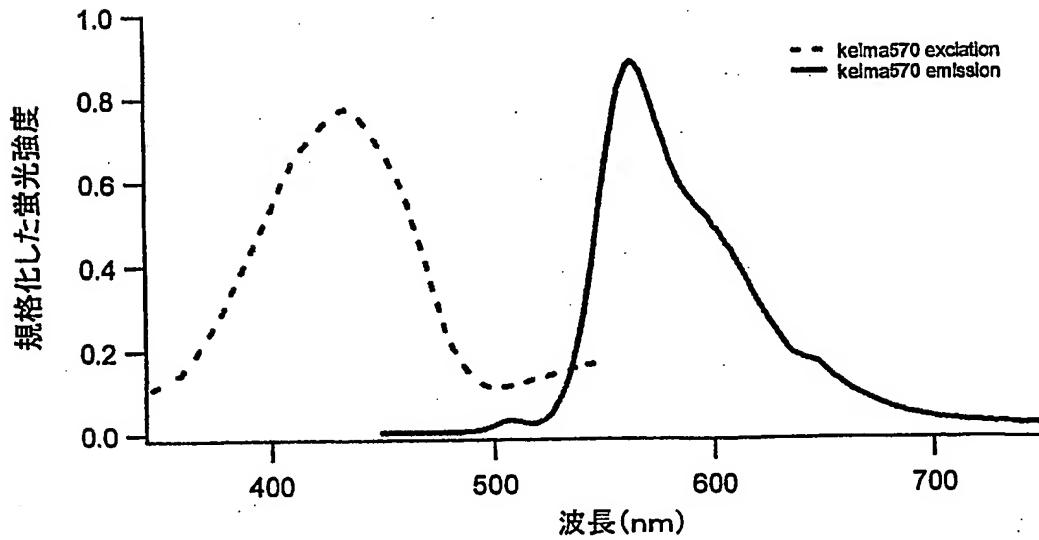


図 4 2

keima570



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 4 3

keima616

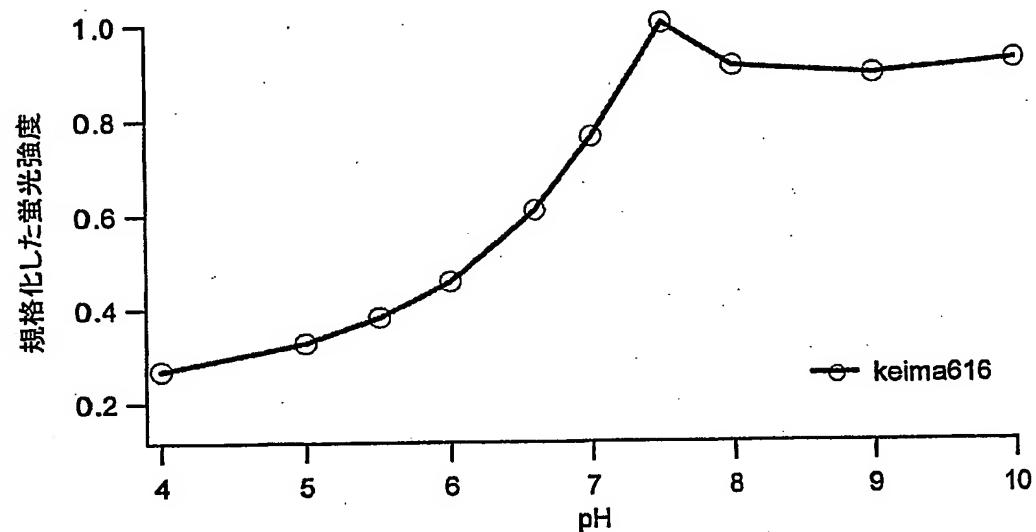
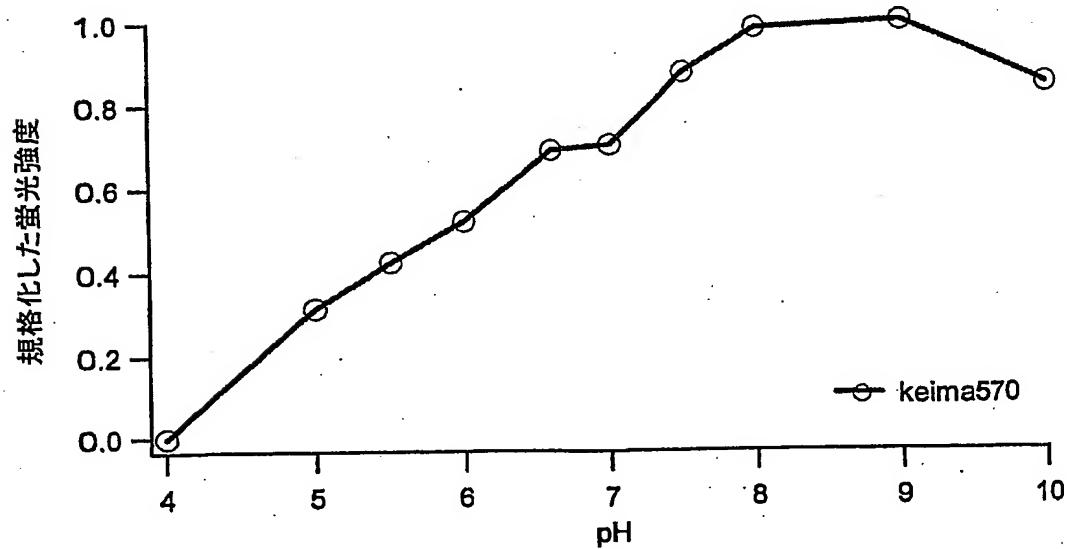


図 4 4

keima570



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 4.5

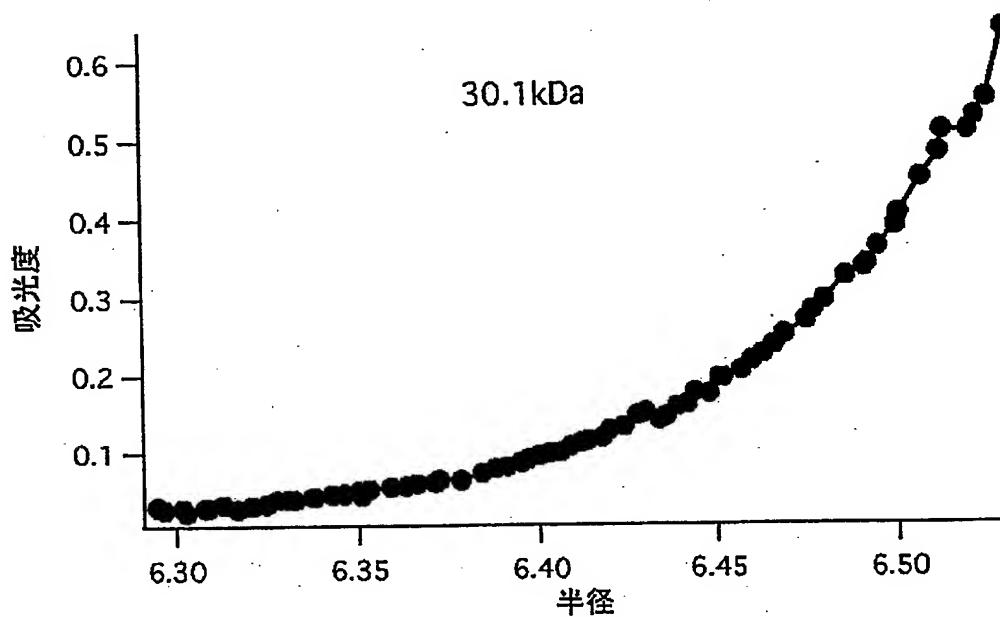
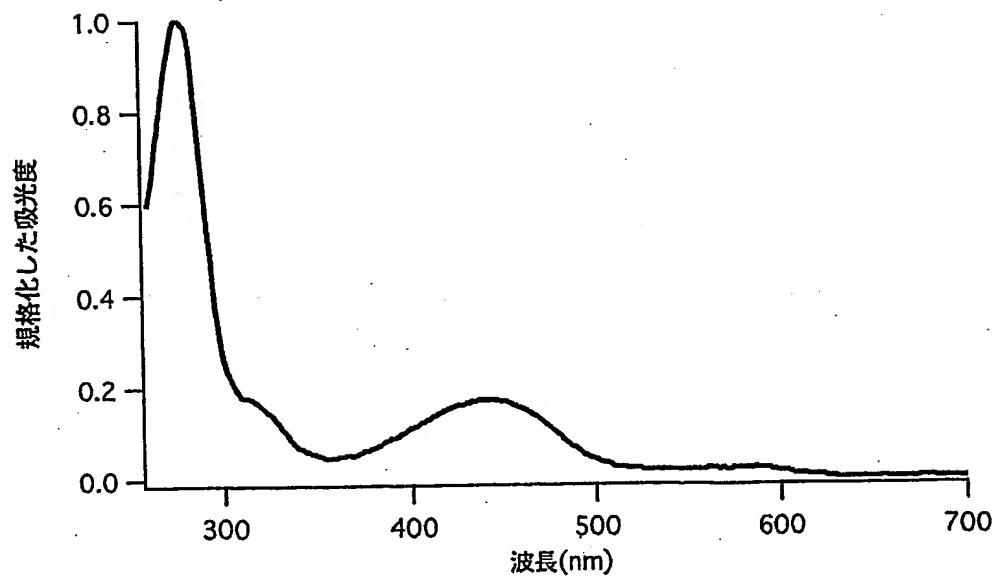


図 4.6



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

図 4.7

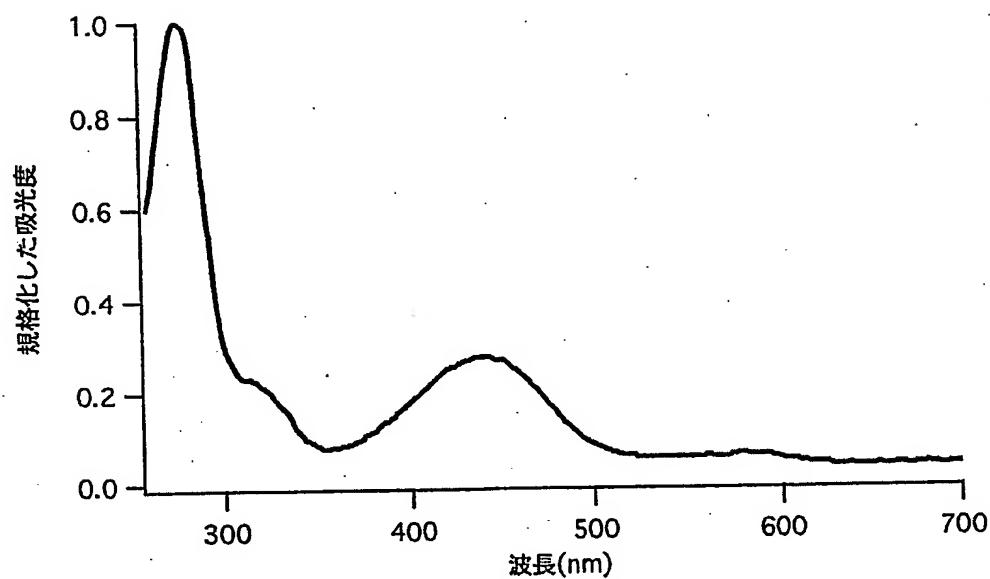
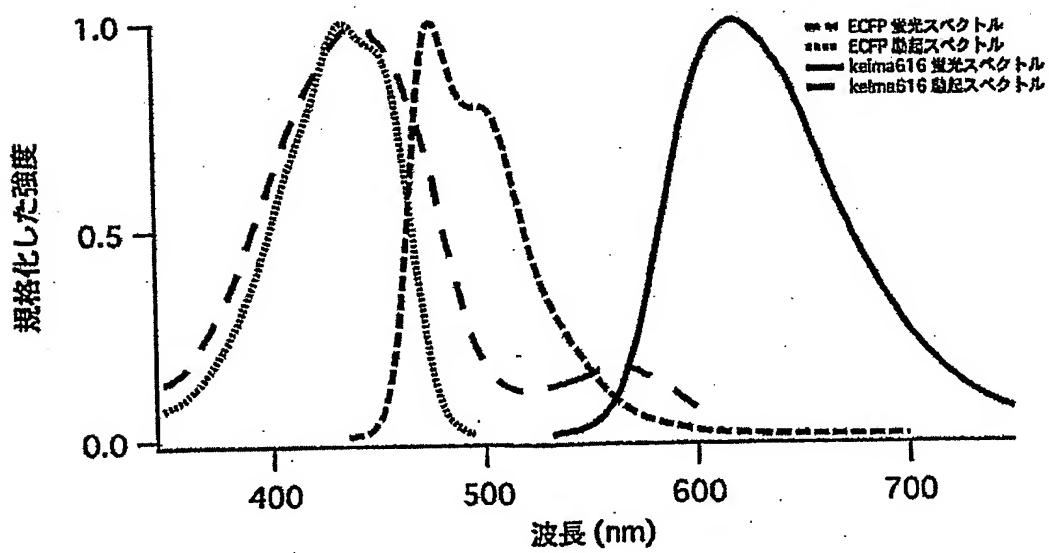


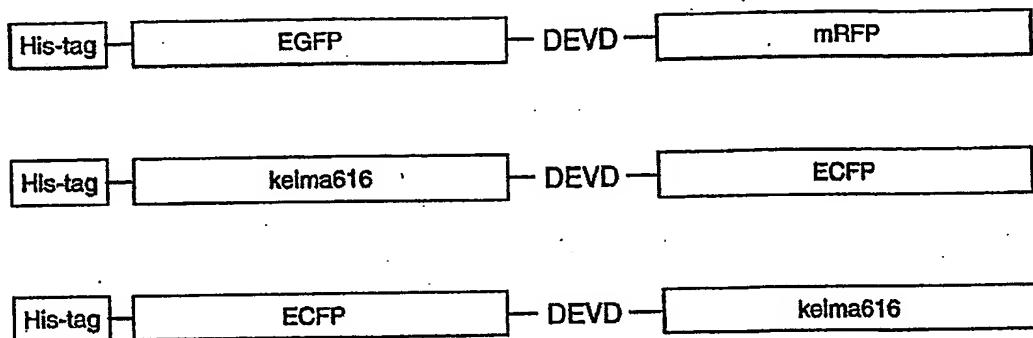
図 4.8



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

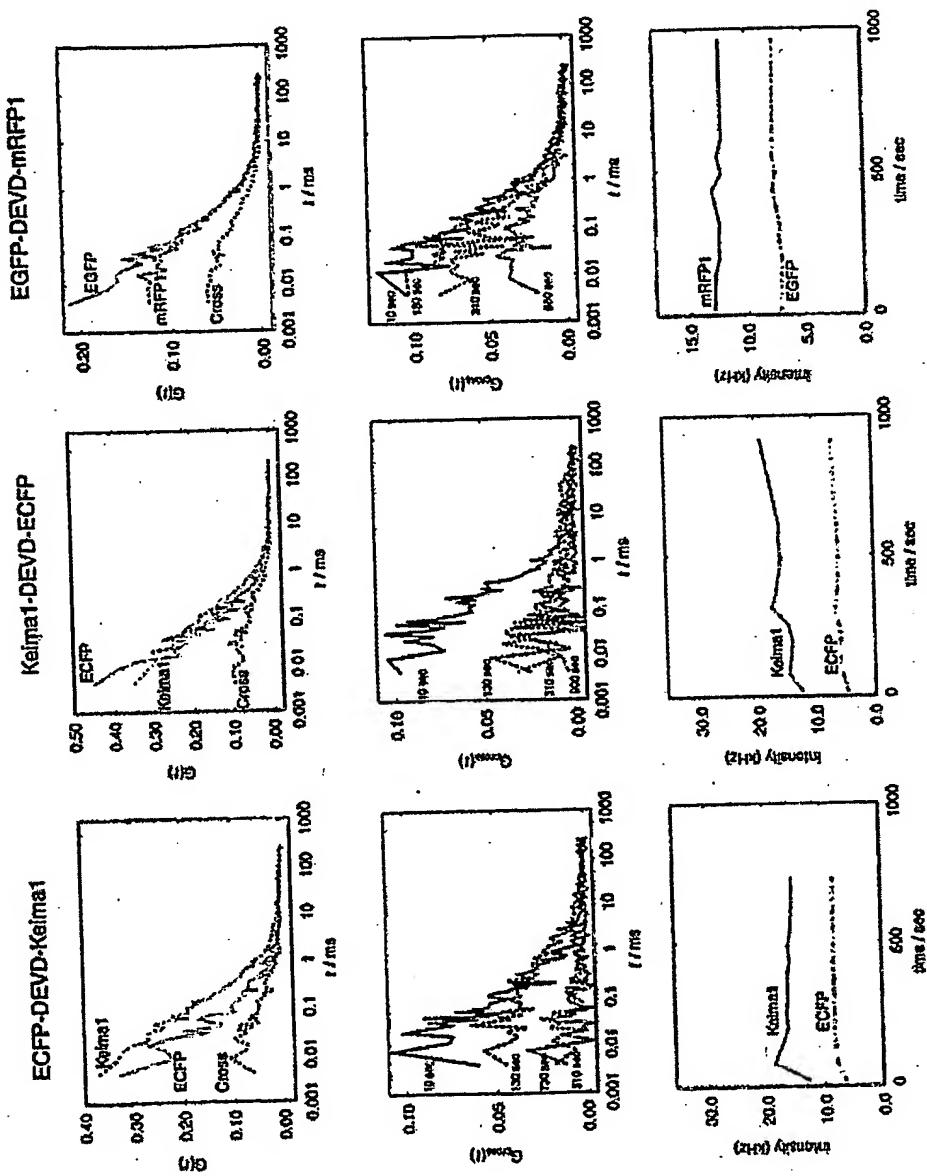
図 4.9



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

图 50



WO 2005/054464

図 5 1

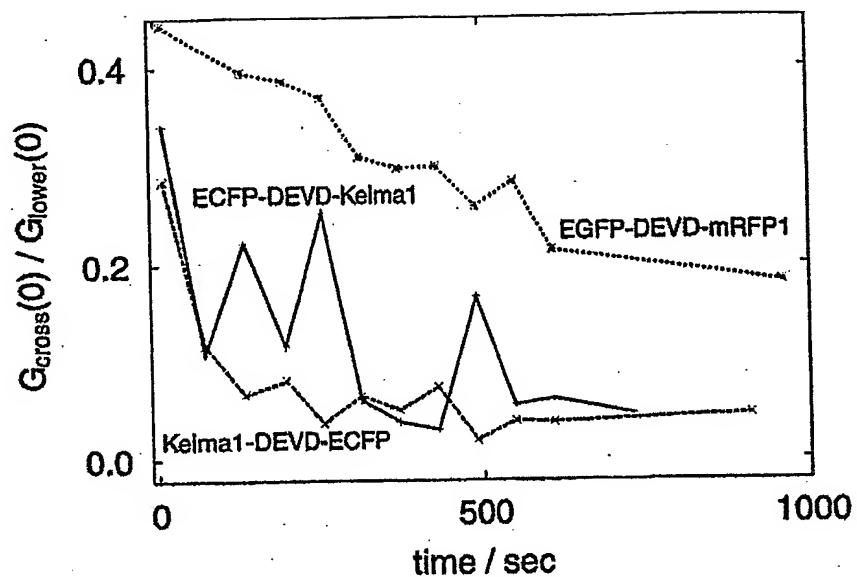


図 5 2

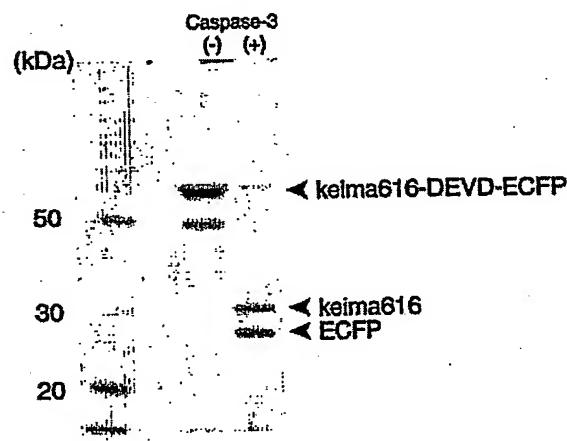


図 5 3

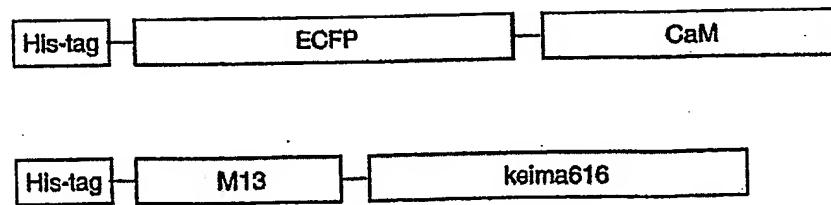


図 5 4

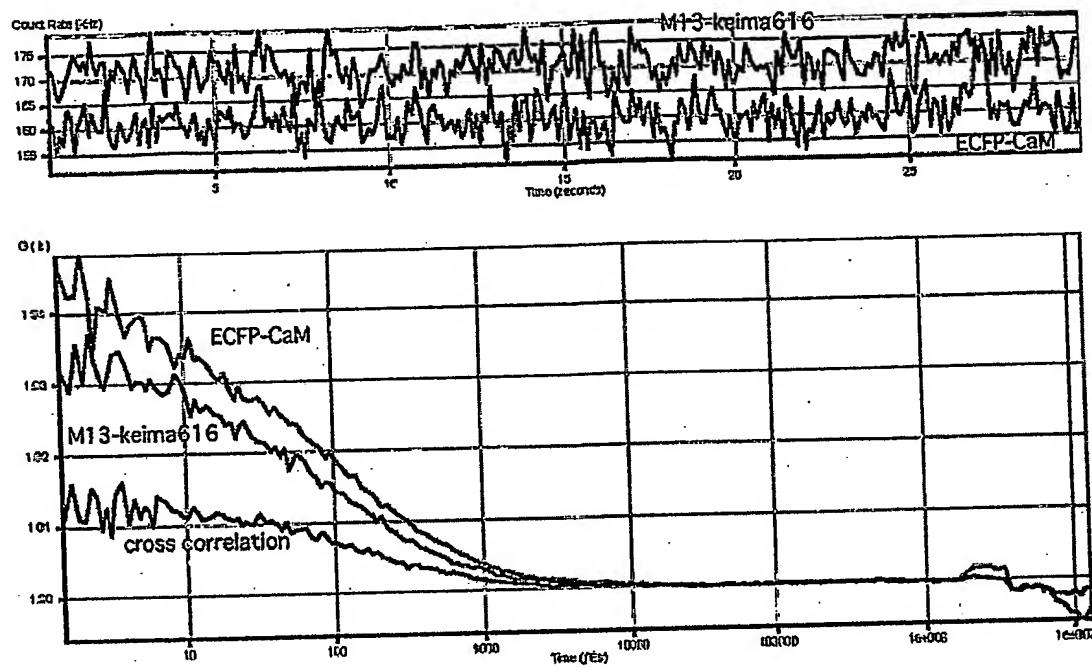
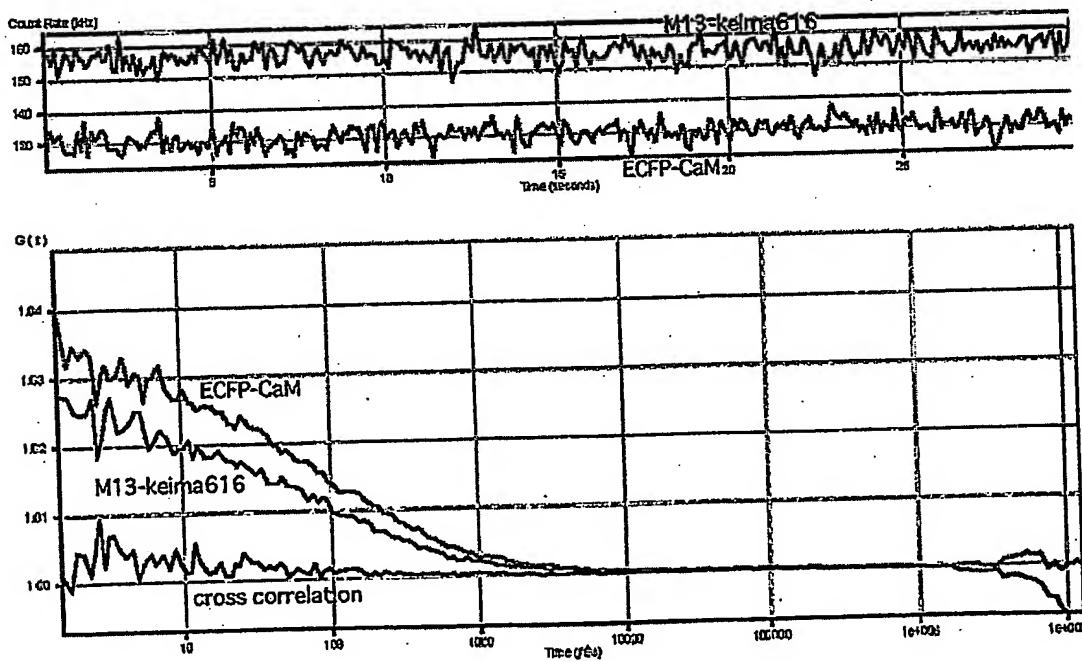


図 5 5



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; RIKEN

&lt;120&gt; Fluorescent protein

&lt;130&gt; A41869A

&lt;160&gt; 81

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 1

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

Cys Tyr Gly His Arg Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85 90 95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115 120 125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
 130 135 140  
 145 150 155 160  
 Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
 165 170 175  
 Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser  
 180 185 190  
 His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
 195 200 205  
 Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
 210 215  
 <210> 2  
 <211> 657  
 <212> DNA  
 <213> Fungia sp.  
 <400> 2  
 atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48  
 Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
 1 5 10 15  
 ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca gca 96  
 Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
 20 25 30  
 aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144  
 Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
 35 40 45  
 aag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192  
 Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

50 55 60  
tgt tac ggc cac aga cct ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240  
Cys Tyr Gly His Arg Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
65 70 75 80  
tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288  
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
85 90 95  
gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336  
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
165 170 175  
aag act act tac aag gcg gca aaa aag att ctt aaa atg cca gga agc 576  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser  
180 185 190  
cat tac atc agc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624  
His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

195	200	205	
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc tga			657
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser			
210	215		
<210> 3			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> Fungia sp.			
<400> 3			
Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp			
1	5	10	15
Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly			
20	25	30	
Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala			
35	40	45	
Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe			
50	55	60	
Cys Tyr Gly His Arg Cys Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp			
65	70	75	80
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu			
85	90	95	
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu			
100	105	110	
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe			
115	120	125	
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro			
130	135	140	

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Asp

145 150 155 160

Thr Leu Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Met

165 170 175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser

180 185 190

His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195 200 205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210 215

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 4

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

aag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

tgc tac ggc cac aga tgt ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240  
 Cys Tyr Gly His Arg Cys Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
 65 70 75 80  
 tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288  
 Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
 85 90 95  
 gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336  
 Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
 100 105 110  
 aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384  
 Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
 115 120 125  
 cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432  
 Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
 130 135 140  
 tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gac 480  
 Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Asp  
 145 150 155 160  
 acg ttg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa atg 528  
 Thr Leu Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Met  
 165 170 175  
 aag act act tac aag ggc gca aaa aag att ctt aaa atg cca gga agc 576  
 Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser  
 180 185 190  
 cat tac atc agc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624  
 His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
 195 200 205

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657  
 Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
 210 215  
 <210> 5  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Fungia sp.  
 <400> 5  
 Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
 20 25 30  
 Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
 35 40 45  
 Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe  
 50 55 60  
 Gly Tyr Gly His Arg Gly Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
 65 70 75 80  
 Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
 85 90 95  
 Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
 100 105 110  
 Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
 115 120 125  
 Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
 130 135 140  
 Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Asp

145                    150                    155                    160  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Met  
165                    170                    175  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser  
180                    185                    190  
His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195                    200                    205  
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
210                    215  
<210> 6  
<211> 657  
<212> DNA  
<213> Fungia sp.  
<400> 6  
atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48  
Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
1                    5                    10                    15  
ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96  
Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
20                    25                    30  
aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144  
Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
35                    40                    45  
aag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192  
Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe  
50                    55                    60  
ggg tac ggc cac aga ggt ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Gly Tyr Gly His Arg Gly Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
65 70 75 80  
tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288  
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
85 90 95  
gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336  
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gat 480  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Asp  
145 150 155 160  
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa atg 528  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Met  
165 170 175  
aag act act tac aag gcg gca aaa aag att ctt aaa atg cca gga agc 576  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser  
180 185 190  
cat tac atc agc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624  
His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195 200 205  
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210 215

<210> 7

<211> 218

<212> PRT

<213> Fungia sp.

<400> 7

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

Ala Tyr Gly His Arg Gly Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85 90 95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115 120 125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130 135 140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145 150 155 160

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser

180

185

190

His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 8

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

aag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

gct tac ggc cac aga ggt ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Ala Tyr Gly His Arg Gly Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

aag act act tac aag gcg gca aaa aag att ctt aaa atg cca gga agc 576

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile Leu Lys Met Pro Gly Ser

180

185

190

cat tac atc agc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624

His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa

657

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

210 215  
<210> 9  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> Fungia sp.  
<400> 9

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
1 5 10 15  
Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
20 25 30  
Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Leu Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
35 40 45  
Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe  
50 55 60  
Cys Tyr Gly His Lys Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
65 70 75 80  
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
85 90 95  
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
Trp Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

165

170

175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 10

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag ctg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Leu Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aaa cct ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Lys Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

WO 2005/054464

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

tgg acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480

Trp Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

cat tac atc agc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624

His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa

657

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 11

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

Cys Tyr Gly His Arg Gly Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 12

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga ggt ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Gly Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
 85 90 95  
 gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336  
 Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
 100 105 110  
 aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384  
 Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
 115 120 125  
 cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432  
 Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
 130 135 140  
 tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480  
 Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
 145 150 155 160  
 acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528  
 Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
 165 170 175  
 aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576  
 Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp  
 180 185 190  
 cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624  
 His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
 195 200 205  
 gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657  
 Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
 210 215  
 <210> 13

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

<213> *Fungia* sp.

&lt;400&gt; 13

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

Cys Tyr Gly His Arg Ala Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85 90 95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115 120 125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130 135 140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145 150 155 160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165 170 175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

180

185

190

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 14

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga gct ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Ala Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

85	90	95
gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336		
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu		
100	105	110
aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384		
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe		
115	120	125
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432		
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro		
130	135	140
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480		
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val		
145	150	155
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528		
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe		
165	170	175
aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576		
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp		
180	185	190
cat tac atc ggg cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624		
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr		
195	200	205
195		
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657		
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser		
210	215	220
<210> 15		
<211> 218		

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 15

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

Cys Tyr Gly His Arg Ser Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 16

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga tct ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Ser Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115 120 125

cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130 135 140

tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145 150 155 160

acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165 170 175

aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180 185 190

cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195 200 205

gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210 215

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

<213> *Fungia* sp.

&lt;400&gt; 17

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

Cys Tyr Gly His Arg Cys Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 18

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga tgt ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Cys Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
165 170 175  
aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp  
180 185 190  
cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624  
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195 200 205  
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657  
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
210 215  
<210> 19  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> Fungia sp.

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;400&gt; 19

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

Cys Tyr Gly His Arg Thr Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85 90 95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115 120 125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130 135 140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145 150 155 160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165 170 175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180 185 190

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195 200 205

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 20

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga act ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Thr Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

100	105	110
aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384		
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe		
115	120	125
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432		
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro		
130	135	140
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480		
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val		
145	150	155
acg atg tac ct <del>a</del> aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528		
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe		
165	170	175
aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576		
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp		
180	185	190
cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624		
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr		
195	200	205
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657		
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser		
210	215	
<210> 21		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> Fungia sp.		
<400> 21		

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
1 5 10 15  
Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
20 25 30  
Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
35 40 45  
Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe  
50 55 60  
Cys Tyr Gly His Arg Val Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
65 70 75 80  
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
85 90 95  
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
165 170 175  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp  
180 185 190  
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195 200 205  
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

210 215

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

<213> *Fungia* sp.

&lt;400&gt; 22

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

tgt tac ggc cac aga gta ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Val Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85 90 95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115 120 125

cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130 135 140

tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145 150 155 160

acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165 170 175

aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180 185 190

cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195 200 205

gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210 215

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 23

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

1

5

10

15

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

Cys Tyr Gly His Arg Leu Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

<213> *Fungia* sp.

&lt;400&gt; 24

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

tgt tac ggc cac aga ctt ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Leu Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85 90 95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100 105 110

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
165 170 175  
aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp  
180 185 190  
cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624  
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195 200 205  
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657  
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
210 215  
<210> 25  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> Fungia sp.  
<400> 25  
Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
1 5 10 15

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
20 25 30  
Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
35 40 45  
Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe  
50 55 60  
Cys Tyr Gly His Arg Tyr Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
65 70 75 80  
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
85 90 95  
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
165 170 175  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp  
180 185 190  
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195 200 205  
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser  
210 215  
<210> 26

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 26

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga tac ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Tyr Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

115	120	125
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432		
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro		
130	135	140
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480		
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val		
145	150	155
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528		
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe		
165	170	175
aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576		
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp		
180	185	190
cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624		
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr		
195	200	205
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657		
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser		
210	215	
<210> 27		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> Fungia sp.		
<400> 27		
Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp		
1	5	10
Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly		

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

20

25

30

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

Cys Tyr Gly His Arg Gln Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 657

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 28

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1

5

10

15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20

25

30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35

40

45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50

55

60

tgt tac ggc cac aga cag ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Gln Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65

70

75

80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

85

90

95

gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336

Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu

100

105

110

aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384

Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe

115

120

125

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432

Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro

130

135

140

tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480

Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val

145

150

155

160

acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528

Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe

165

170

175

aag act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac 576

Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp

180

185

190

cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624

His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr

195

200

205

gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657

Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

210

215

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; UNSURE

&lt;222&gt; (186)

&lt;223&gt; unknown amino acid

&lt;400&gt; 29

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp  
1 5 10 15  
Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly  
20 25 30  
Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala  
35 40 45  
Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe  
50 55 60  
Cys Tyr Gly His Arg Asn Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp  
65 70 75 80  
Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu  
85 90 95  
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu  
100 105 110  
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe  
115 120 125  
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro  
130 135 140  
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val  
145 150 155 160  
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe  
165 170 175  
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Xaa Leu Glu Met Pro Gly Asp  
180 185 190  
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr  
195 200 205  
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

210 215

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; unsure

&lt;222&gt; (556)

&lt;223&gt; unknown nucleotide

&lt;400&gt; 30

atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac 48

Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc 96

Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly

20 25 30

aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc 144

Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala

35 40 45

gag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc 192

Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe

50 55 60

tgt tac ggc cac aga aat ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac 240

Cys Tyr Gly His Arg Asn Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp

65 70 75 80

tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg 288

Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

85	90	95
gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt 336		
Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu		
100	105	110
aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt 384		
Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe		
115	120	125
cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca 432		
Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro		
130	135	140
tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt 480		
Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val		
145	150	155
acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc 528		
Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe		
165	170	175
aag act act tac aag gcg gca aaa gag ntt ctt gaa atg cca gga gac 576		
Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Xaa Leu Glu Met Pro Gly Asp		
180	185	190
cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act 624		
His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr		
195	200	205
gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 657		
Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser		
210	215	
<210> 31		
<211> 665		

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 31

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser

50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val

65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu

85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro

100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val

115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly

130 135 140

'Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro

145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro

165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly

180 185 190

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser  
195 200 205  
Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys  
210 215 220  
Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys  
225 230 235 240  
Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val  
245 250 255  
Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly  
260 265 270  
Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln  
275 280 285  
Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly  
290 295 300  
Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser  
305 310 315 320  
Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gln  
325 330 335  
Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser  
340 345 350  
Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Asn  
355 360 365  
Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala  
370 375 380  
Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser  
385 390 395 400  
Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

405 410 415  
Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val  
420 425 430  
Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly Ser Gly Gly Glu Phe Met  
435 440 445  
Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp Gly  
450 455 460  
Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly Arg  
465 470 475 480  
Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala Glu  
485 490 495  
Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe Cys  
500 505 510  
Tyr Gly His Arg Val Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp Tyr  
515 520 525  
Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu Glu  
530 535 540  
Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu Arg  
545 550 555 560  
Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe Pro  
565 570 575  
Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro Ser  
580 585 590  
Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val Thr  
595 600 605  
Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe Lys  
610 615 620

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp His

625 630 635 640

Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr Glu

645 650 655

Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

660 665

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 1998

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 32

atg gct gag ccc cgc cag gag ttc gaa gta atg gaa gat cac gct ggg 48

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

acg tac ggg ttg ggg gac agg aaa gat cag ggg ggc tac acc atg cac 96

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

caa gac caa gag ggt gac acg gac gct ggc ctg aaa gaa tct ccc ctg 144

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu

35 40 45

cag acc ccc act gag gac gga tct gag gaa ccg ggc tct gaa acc acc tct 192

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser

50 55 60

gat gct aag agc act cca aca gcg gaa gat gta aca gca ccc tta gta 240

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val

65 70 75 80

gat gag gga gct ccc ggc aag cag gct gcc gcg cag ccc cac acg gag 288

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu  
85 90 95  
atc cca gaa gga acc aca gct gaa gaa gca ggc att gga gac acc ccc 336  
Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro  
100 105 110  
agc ctg gaa gac gaa gct gct ggt cac gtg acc caa gct cgc atg gtc 384  
Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val  
115 120 125  
agt aaa agc aaa gac ggg act gga agc gat gac aaa aaa gcc aag ggg 432  
Ser Lys Ser Lys Asp Glu Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly  
130 135 140  
gct gat ggt aaa acg aag atc gcc aca ccg cgg gga gca gcc cct cca 480  
Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro  
145 150 155 160  
ggc cag aag ggc cag gcc aac gcc acc agg att cca gca aaa acc ccg 528  
Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro  
165 170 175  
ccc gct cca aag aca cca ccc agc tct ggt gaa cct cca aaa tca ggg 576  
Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly  
180 185 190  
gat cgc agc ggc tac agc agc ccc ggc tcc cca ggc act ccc ggc agc 624  
Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser  
195 200 205  
cgc tcc cgc acc ccg tcc ctt cca acc cca ccc acc cgg gag ccc aag 672  
Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys  
210 215 220  
aag gtg gca gtg gtc cgt act cca ccc aag tcg ccg tct tcc gcc aag 720

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys  
225 230 235 240  
agc cgc ctg cag aca gcc ccc gtg ccc atg cca gac ctg aag aat gtc 768  
Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val  
245 250 255  
aag tcc aag atc ggc tcc act gag aac ctg aag cac cag ccg gga ggc 816  
Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly  
260 265 270  
ggg aag gtg cag ata att aat aag aag ctg gat ctt agc aac gtc cag 864  
Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln  
275 280 285  
tcc aag tgt ggc tca aag gat aat atc aaa cac gtc ccg gga ggc ggc 912  
Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly  
290 295 300  
agt gtg caa ata gtc tac aaa cca gtt gac ctg agc aag gtg acc tcc 960  
Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser  
305 310 315 320  
aag tgt ggc tca tta ggc aac atc cat cat aaa cca gga ggt ggc cag 1008  
Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gln  
325 330 335  
gtg gaa gta aaa tct gag aag ctt gac ttc aag gac aga gtc cag tcg 1056  
Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser  
340 345 350  
aag att ggg tcc ctg gac aat atc acc cac gtc cct ggc gga gga aat 1104  
Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Asn  
355 360 365  
aaa aag att gaa acc cac aag ctg acc ttc cgc gag aac gcc aaa gcc 1152

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala  
370 375 380  
aag aca gac cac ggg gcg gag atc gtg tac aag tcg cca gtg gtg tct 1200  
Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser  
385 390 395 400  
ggg gac acg tct cca cg cat ctc agc aat gtc tcc tcc acc ggc agc 1248  
Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser  
405 410 415  
atc gac atg gta gac tcg ccc cag ctc gcc acg cta gct gac gag gtg 1296  
Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val  
420 425 430  
tct gcc tcc ctg gcc aag cag ggt ttg gga tcc gga ggt gaa ttc atg 1344  
Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly Ser Gly Glu Phe Met  
435 440 445  
gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag atg agg tac tac atg gac ggc 1392  
Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys Met Arg Tyr Tyr Met Asp Gly  
450 455 460  
tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att gaa ggt gaa ggc aca ggc aga 1440  
Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly Glu Gly Thr Gly Arg  
465 470 475 480  
cct tac gag gga cat caa gag atg aca cta cgc gtc aca atg gcc gag 1488  
Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr Leu Arg Val Thr Met Ala Glu  
485 490 495  
ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac tta gtg tca cac gtg ttc tgt 1536  
Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp Leu Val Ser His Val Phe Cys  
500 505 510  
tac ggc cac aga gta ttt act aaa tat cca gaa gag ata cca gac tat 1584

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Tyr Gly His Arg Val Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Asp Tyr  
515 520 525  
ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg tca tgg gaa agg tcg ttg gag 1632  
Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Trp Glu Arg Ser Leu Glu  
530 535 540  
ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc agt gcg cat ata agc ctt aga 1680  
Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val Ser Ala His Ile Ser Leu Arg  
545 550 555 560  
gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa ttt act ggg gtt aac ttt cct 1728  
Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys Phe Thr Gly Val Asn Phe Pro  
565 570 575  
gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa agt gtt gat tgg gag cca tca 1776  
Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln Ser Val Asp Trp Glu Pro Ser  
580 585 590  
acc gag aaa att act gcc agc gac gga gtt ctg aag ggt gat gtt acg 1824  
Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val Thr  
595 600 605  
atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc aat cac aaa tgc caa ttc aag 1872  
Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Asn His Lys Cys Gln Phe Lys  
610 615 620  
act act tac aag gcg gca aaa gag att ctt gaa atg cca gga gac cat 1920  
Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile Leu Glu Met Pro Gly Asp His  
625 630 635 640  
tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa acc gaa ggc aac att act gag 1968  
Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys Thr Glu Gly Asn Ile Thr Glu  
645 650 655  
ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc taa 1998

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

660 665

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 480

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 33

Met Gly Thr Ile Leu Phe Leu Thr Met Val Ile Ser Tyr Phe Gly Cys

1 5 10 15

Met Lys Ala Ala Pro Met Lys Glu Ala Asn Val His Gly Gln Gly Asn

20 25 30

Leu Ala Tyr Pro Ala Val Arg Thr His Gly Thr Leu Glu Ser Val Asn

35 40 45

Gly Pro Arg Ala Gly Ser Arg Gly Leu Thr Thr Ser Leu Ala Asp

50 55 60

Thr Phe Glu His Val Ile Glu Glu Leu Leu Asp Glu Asp Gln Lys Val

65 70 75 80

Arg Pro Asn Glu Glu Asn His Lys Asp Ala Asp Leu Tyr Thr Ser Arg

85 90 95

Val Met Leu Ser Ser Gln Val Pro Leu Glu Pro Pro Leu Leu Phe Leu

100 105 110

Leu Glu Glu Tyr Lys Asn Tyr Leu Asp Ala Ala Asn Met Ser Met Arg

115 120 125

Val Arg Arg His Ser Asp Pro Ala Arg Arg Gly Glu Leu Ser Val Cys

130 135 140

Asp Ser Ile Ser Glu Trp Val Thr Ala Ala Asp Lys Lys Thr Ala Val

145 150 155 160

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asp Met Ser Gly Gly Thr Val Thr Val Leu Glu Lys Val Pro Val Ser

165 170 175

Lys Gly Gln Leu Lys Gln Tyr Phe Tyr Glu Thr Lys Cys Asn Pro Met

180 185 190

Gly Tyr Thr Lys Glu Gly Cys Arg Gly Ile Asp Lys Arg His Trp Asn

195 200 205

Ser Gln Cys Arg Thr Thr Gln Ser Tyr Val Arg Ala Leu Thr Met Asp

210 215 220

Ser Lys Lys Arg Ile Gly Trp Arg Phe Ile Arg Ile Asp Thr Ser Cys

225 230 235 240

Val Cys Thr Leu Thr Ile Lys Arg Gly Arg Gly Val Pro Arg Ala Arg

245 250 255

Asp Pro Pro Val Ala Thr Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys

260 265 270

Met Arg Tyr Tyr Met Asp Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile

275 280 285

Glu Gly Glu Gly Thr Gly Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr

290 295 300

Leu Arg Val Thr Met Ala Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp

305 310 315 320

Leu Val Ser His Val Phe Cys Tyr Gly His Arg Val Phe Thr Lys Tyr

325 330 335

Pro Glu Glu Ile Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu

340 345 350

Ser Trp Glu Arg Ser Leu Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val

355 360 365

Ser Ala His Ile Ser Leu Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

370 375 380

Phe Thr Gly Val Asn Phe Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln

385 390 395 400

Ser Val Asp Trp Glu Pro Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly

405 410 415

Val Leu Lys Gly Asp Val Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Gly

420 425 430

Asn His Lys Cys Gln Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile

435 440 445

Leu Glu Met Pro Gly Asp His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys

450 455 460

Thr Glu Gly Asn Ile Thr Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

465 470 475 480

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 1443

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 34

atg gga acc atc ctt ttc ctt act atg gtt att tca tac ttc ggt tgc 48

Met Gly Thr Ile Leu Phe Leu Thr Met Val Ile Ser Tyr Phe Gly Cys

1 5 10 15

atg aag gct gcg ccc atg aaa gaa gca aac gtc cac gga caa ggc aac 96

Met Lys Ala Ala Pro Met Lys Glu Ala Asn Val His Gly Gln Gly Asn

20 25 30

ttg gcc tac cca gct gtg cgg acc cat ggg act ctg gag agc gtg aat 144

Leu Ala Tyr Pro Ala Val Arg Thr His Gly Thr Leu Glu Ser Val Asn

35 40 45

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

ggg ccc agg gca ggt tcg aga ggt ctg acg acg acg tcc ctg gct gac 192

Gly Pro Arg Ala Gly Ser Arg Gly Leu Thr Thr Ser Leu Ala Asp

50

55

60

act ttt gag cac gtg atc gaa gag ctg ctg gat gag gac cag aag gtt 240

Thr Phe Glu His Val Ile Glu Glu Leu Leu Asp Glu Asp Gln Lys Val

65

70

75

80

cgg ccc aac gaa gaa aac cat aag gac gcg gac ttg tac act tcc cgg 288

Arg Pro Asn Glu Glu Asn His Lys Asp Ala Asp Leu Tyr Thr Ser Arg

85

90

95

gtg atg ctc agc agt caa gtg cct ttg gag cct cct ctg ctc ttt ctg 336

Val Met Leu Ser Ser Gln Val Pro Leu Glu Pro Pro Leu Leu Phe Leu

100

105

110

ctg gag gaa tac aaa aat tac ctg gat gcc gca aac atg tct atg agg 384

Leu Glu Glu Tyr Lys Asn Tyr Leu Asp Ala Ala Asn Met Ser Met Arg

115

120

125

gtt cgg cgc cac tcc gac ccc gcc cgc cgt ggg gag ctg agc gtg tgt 432

Val Arg Arg His Ser Asp Pro Ala Arg Arg Gly Glu Leu Ser Val Cys

130

135

140

gac agt att agc gag tgg gtc aca gcg gca gat aaa aag act gca gtg 480

Asp Ser Ile Ser Glu Trp Val Thr Ala Ala Asp Lys Lys Thr Ala Val

145

150

155

160

gac atg tcc ggt ggg acg gtc aca gtc ctg gag aaa gtc ccg gta tca 528

Asp Met Ser Gly Gly Thr Val Thr Val Leu Glu Lys Val Pro Val Ser

165

170

175

aaa ggc caa ctg aag caa tat ttc tac gag acc aag tgt aat ccc atg 576

Lys Gly Gln Leu Lys Gln Tyr Phe Tyr Glu Thr Lys Cys Asn Pro Met

180

185

190

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

ggt tac acg aag gaa ggc tgc agg ggc ata gac aaa agg cac tgg aac 624

Gly Tyr Thr Lys Glu Gly Cys Arg Gly Ile Asp Lys Arg His Trp Asn

195

200

205

tcg caa tgc cga act acc caa tcg tat gtt cgg gcc ctt act atg gat 672

Ser Gln Cys Arg Thr Thr Gln Ser Tyr Val Arg Ala Leu Thr Met Asp

210

215

220

agc aaa aag aga att ggc tgg cgg ttc ata agg ata gac act tcc tgt 720

Ser Lys Lys Arg Ile Gly Trp Arg Phe Ile Arg Ile Asp Thr Ser Cys

225

230

235

240

gta tgt aca ctg acc att aaa agg gga aga ggg gta ccg cgg gcc cgg 768

Val Cys Thr Leu Thr Ile Lys Arg Gly Arg Gly Val Pro Arg Ala Arg

245

250

255

gac cca ccg gtc gcc acc atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag 816

Asp Pro Pro Val Ala Thr Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys

260

265

270

atg agg tac tac atg gac ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att 864

Met Arg Tyr Tyr Met Asp Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile

275

280

285

gaa ggt gaa ggc aca ggc aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca 912

Glu Gly Glu Gly Thr Gly Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr

290

295

300

cta cgc gtc aca atg gcc gag ggc egg cca atg cct ttc gcg ttt gac 960

Leu Arg Val Thr Met Ala Glu Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp

305

310

315

320

tta gtg tca cac gtg ttc tgt tac ggc cac aga gta ttt act aaa tat 1008

Leu Val Ser His Val Phe Cys Tyr Gly His Arg Val Phe Thr Lys Tyr

325

330

335

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

cca gaa gag ata cca gac tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg 1056

Pro Glu Glu Ile Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu

340 345 350

tca tgg gaa agg tcg ttg gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc 1104

Ser Trp Glu Arg Ser Leu Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val

355 360 365

agt gcg cat ata agc ctt aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa 1152

Ser Ala His Ile Ser Leu Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys

370 375 380

ttt act ggg gtt aac ttt cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa 1200

Phe Thr Gly Val Asn Phe Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln

385 390 395 400

agt gtt gat tgg gag cca tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga 1248

Ser Val Asp Trp Glu Pro Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly

405 410 415

gtt ctg aag ggt gat gtt acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc 1296

Val Leu Lys Gly Asp Val Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Gly

420 425 430

aat cac aaa tgc caa ttc aag act act tac aag gcg gca aaa gag att 1344

Asn His Lys Cys Gln Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Glu Ile

435 440 445

ctt gaa atg cca gga gac cat tac atc ggc cat cgc ctc gtc agg aaa 1392

Leu Glu Met Pro Gly Asp His Tyr Ile Gly His Arg Leu Val Arg Lys

450 455 460

acc gaa ggc aac att act gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc 1440

Thr Glu Gly Asn Ile Thr Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

465 470 475 480

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

taa 1443

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 464

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 35

Met Val Ser Tyr Ser Lys Gln Gly Ile Ala Gln Glu Met Arg Thr Lys

1 5 10 15

Tyr Arg Met Glu Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly

20 25 30

Val Gly Thr Gly Asn Pro Tyr Glu Gly Lys Gln Met Ser Glu Leu Val

35 40 45

Ile Ile Lys Ser Lys Gly Lys Pro Leu Pro Phe Ser Phe Asp Ile Leu

50 55 60

Ser Thr Ala Phe Gln Tyr Gly Asn Arg Cys Phe Thr Lys Tyr Pro Ala

65 70 75 80

Asp Met Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Asp Gly Met Ser Tyr

85 90 95

Glu Arg Ser Phe Leu Phe Glu Asp Gly Gly Val Ala Thr Ala Ser Trp

100 105 110

Ser Ile Arg Leu Glu Gly Asn Cys Phe Ile His Asn Ser Ile Tyr His

115 120 125

Gly Val Asn Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Lys Lys Gln Thr Ile

130 135 140

Gly Trp Asp Lys Ser Phe Glu Lys Met Ser Val Ala Lys Glu Val Leu

145 150 155 160

Arg Gly Asp Val Thr Gln Phe Leu Leu Leu Glu Gly Gly Tyr Gln

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

165	170	175
Arg Cys Arg Phe His Ser Thr Tyr Lys Thr Glu Lys Pro Val Ala Met		
180	185	190
Pro Pro Ser His Val Val Glu His Gln Ile Val Arg Thr Asp Leu Gly		
195	200	205
Gln Thr Ala Lys Gly Phe Lys Val Lys Leu Glu Glu His Ala Glu Ala		
210	215	220
His Val Asn Pro Leu Lys Val Lys Gly Ser Gly Gly Asp Glu Val		
225	230	235
Asp Gly Thr Gly Gly Ser Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys		
245	250	255
Met Arg Tyr Tyr Met Asp Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile		
260	265	270
Glu Gly Glu Gly Thr Gly Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr		
275	280	285
Leu Arg Val Thr Met Ala Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp		
290	295	300
Leu Val Ser His Val Phe Cys Tyr Gly His Arg Pro Phe Thr Lys Tyr		
305	310	315
Pro Glu Glu Ile Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu		
325	330	335
Ser Trp Glu Arg Ser Leu Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val		
340	345	350
Ser Ala His Ile Ser Leu Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys		
355	360	365
Phe Thr Gly Val Asn Phe Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln		
370	375	380

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Ser Val Asp Trp Glu Pro Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly

385 390 395 400

Val Leu Lys Gly Asp Val Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Gly

405 410 415

Asn His Lys Cys Gln Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile

420 425 430

Leu Lys Met Pro Gly Ser His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys

435 440 445

Thr Glu Gly Asn Ile Thr Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

450 455 460

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 1395

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Fungia sp.

&lt;400&gt; 36

atg gtg tct tat tca aag caa ggc atc gca caa gaa atg cgg acg aaa 48

Met Val Ser Tyr Ser Lys Gln Gly Ile Ala Gln Glu Met Arg Thr Lys

1 5 10 15

tac cgt atg gaa ggc agt gtc aat ggc cat gaa ttc acg atc gaa ggt 96

Tyr Arg Met Glu Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile Glu Gly

20 25 30

gta gga act gga aac cct tac gaa ggg aaa cag atg tcc gaa tta gtg 144

Val Gly Thr Gly Asn Pro Tyr Glu Gly Lys Gln Met Ser Glu Leu Val

35 40 45

atc atc aag tct aag gga aaa ccc ctt cca ttc tcc ttt gac ata ctg 192

Ile Ile Lys Ser Lys Gly Lys Pro Leu Pro Phe Ser Phe Asp Ile Leu

50 55 60

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

tca aca gcc ttt caa tat gga aac aga tgc ttc aca aag tac cct gca 240  
Ser Thr Ala Phe Gln Tyr Gly Asn Arg Cys Phe Thr Lys Tyr Pro Ala  
65 70 75 80  
gac atg cct gac tat ttc aag caa gca ttc cca gat gga atg tca tat 288  
Asp Met Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Asp Gly Met Ser Tyr  
85 90 95  
gaa agg tca ttt cta ttt gag gat gga gga gtt gct aca gcc agc tgg 336  
Glu Arg Ser Phe Leu Phe Glu Asp Gly Gly Val Ala Thr Ala Ser Trp  
100 105 110  
agc att cgt ctc gaa gga aat tgc ttc atc cac aat tcc atc tat cat 384  
Ser Ile Arg Leu Glu Gly Asn Cys Phe Ile His Asn Ser Ile Tyr His  
115 120 125  
ggc gta aac ttt ccc gct gat gga ccc gta atg aag aag cag aca att 432  
Gly Val Asn Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Lys Lys Gln Thr Ile  
130 135 140  
ggc tgg gat aag tcc ttc gaa aaa atg agt gtg gct aaa gag gtg cta 480  
Gly Trp Asp Lys Ser Phe Glu Lys Met Ser Val Ala Lys Glu Val Leu  
145 150 155 160  
aga ggt gat gtg act cag ttt ctt ctg ctc gaa gga ggt ggt tac cag 528  
Arg Gly Asp Val Thr Gln Phe Leu Leu Glu Gly Gly Tyr Gln  
165 170 175  
aga tgc cgg ttt cac tcc act tac aaa acg gag aag cca gtc gca atg 576  
Arg Cys Arg Phe His Ser Thr Tyr Lys Thr Glu Lys Pro Val Ala Met  
180 185 190  
ccc ccg agt cat gtc gta gaa cat caa att gtg agg acc gac ctt ggc 624  
Pro Pro Ser His Val Val Glu His Gln Ile Val Arg Thr Asp Leu Gly  
195 200 205

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

caa act gca aaa ggc ttc aag gtc aag ctg gaa gaa cat gct gag gct 672

Gln Thr Ala Lys Gly Phe Lys Val Lys Leu Glu Glu His Ala Glu Ala

210

215

220

cat gtt aac cct ttg aag gtt aaa ggt ggc agc ggt ggc gac gag gtg 720

His Val Asn Pro Leu Lys Val Lys Gly Gly Ser Gly Gly Asp Glu Val

225

230

235

240

gac ggt acc ggt ggc agc atg gtg agt gtg att aaa cca gag atg aag 768

Asp Gly Thr Gly Gly Ser Met Val Ser Val Ile Lys Pro Glu Met Lys

245

250

255

atg agg tac tac atg gac ggc tcc gtc aat ggg cat gag ttc aca att 816

Met Arg Tyr Tyr Met Asp Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Thr Ile

260

265

270

gaa ggt gaa ggc aca ggc aga cct tac gag gga cat caa gag atg aca 864

Glu Gly Glu Gly Thr Gly Arg Pro Tyr Glu Gly His Gln Glu Met Thr

275

280

285

cta cgc gtc aca atg gcc aag ggc ggg cca atg cct ttc gcg ttt gac 912

Leu Arg Val Thr Met Ala Lys Gly Gly Pro Met Pro Phe Ala Phe Asp

290

295

300

tta gtg tca cac gtg ttc tgt tac ggc cac aga cct ttt act aaa tat 960

Leu Val Ser His Val Phe Cys Tyr Gly His Arg Pro Phe Thr Lys Tyr

305

310

315

320

cca gaa gag ata cca gac tat ttc aaa caa gca ttt cct gaa ggc ctg 1008

Pro Glu Glu Ile Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ala Phe Pro Glu Gly Leu

325

330

335

tca tgg gaa agg tcg ttg gag ttc gaa gat ggt ggg tcc gct tca gtc 1056

Ser Trp Glu Arg Ser Leu Glu Phe Glu Asp Gly Gly Ser Ala Ser Val

340

345

350

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

agt gcg cat ata agc ctt aga gga aac acc ttc tac cac aaa tcc aaa 1104

Ser Ala His Ile Ser Leu Arg Gly Asn Thr Phe Tyr His Lys Ser Lys

355

360

365

ttt act ggg gtt aac ttt cct gcc gat ggt cct atc atg caa aac caa 1152

Phe Thr Gly Val Asn Phe Pro Ala Asp Gly Pro Ile Met Gln Asn Gln

370

375

380

agt gtt gat tgg gag cca tca acc gag aaa att act gcc agc gac gga 1200

Ser Val Asp Trp Glu Pro Ser Thr Glu Lys Ile Thr Ala Ser Asp Gly

385

390

395

400

gtt ctg aag ggt gat gtt acg atg tac cta aaa ctt gaa gga ggc ggc 1248

Val Leu Lys Gly Asp Val Thr Met Tyr Leu Lys Leu Glu Gly Gly Gly

405

410

415

aat cac aaa tgc caa ttc aag act act tac aag gcg gca aaa aag att 1296

Asn His Lys Cys Gln Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Ala Lys Lys Ile

420

425

430

ctt aaa atg cca gga agc cat tac atc agc cat cgc ctc gtc agg aaa 1344

Leu Lys Met Pro Gly Ser His Tyr Ile Ser His Arg Leu Val Arg Lys

435

440

445

acc gaa ggc aac att act gag ctg gta gaa gat gca gta gct cat tcc 1392

Thr Glu Gly Asn Ile Thr Glu Leu Val Glu Asp Ala Val Ala His Ser

450

455

460

1395

taa

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 221

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 37

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Met Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser Gly  
1 5 10 15  
Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly Lys  
20 25 30  
Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly Gly  
35 40 45  
Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Ser Gln Tyr Gly  
50 55 60  
Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val Lys  
65 70 75 80  
Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ile Met His Phe Glu  
85 90 95  
Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly Asn  
100 105 110  
Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Val Asn Phe Pro Pro Asn  
115 120 125  
Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Asn Thr Glu  
130 135 140  
Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asn Phe Met Ala  
145 150 155 160  
Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser Thr  
165 170 175  
Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Val Asp  
180 185 190  
Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Lys Asp Tyr Thr Phe Val Glu  
195 200 205  
Gln Cys Glu Ile Ser Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

210

215

220

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 666

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 38

atg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg tca ggc 48

Met Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser Gly

1

5

10

15

acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa gga aag 96

Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly Lys

20

25

30

cct tac gag ggg gag cag acg gta aag ctc act gtc acc aag ggt gga 144

Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly Gly

35

40

45

cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg tct cag tac gga 192

Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Ser Gln Tyr Gly

50

55

60

agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat gta aag 240

Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val Lys

65

70

75

80

cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg atc atg cac ttt gaa 288

Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ile Met His Phe Glu

85

90

95

gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa ggc aac 336

Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly Asn

100

105

110

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt gtg aac ttt cct ccc aat 384

Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Val Asn Phe Pro Pro Asn

115

120

125

gga cct gtt atg cag aag aac aca cag ggc tgg gaa ccc aac act gag 432

Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Asn Thr Glu

130

135

140

cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac aac ttt atg gct 480

Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asn Phe Met Ala

145

150

155

160

ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttc aaa tct act 528

Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser Thr

165

170

175

tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac tat gtt gac 576

Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Val Asp

180

185

190

cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac aag gat tac aca ttt gtt gag 624

Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Lys Asp Tyr Thr Phe Val Glu

195

200

205

cag tgt gaa ata tcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt tga 666

Gln Cys Glu Ile Ser Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

210

215

220

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 222

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 39

Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

1 5 10 15  
Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly  
20 25 30  
Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly  
35 40 45  
Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Ser Gln Tyr  
50 55 60  
Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val  
65 70 75 80  
Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ile Met Asn Phe  
85 90 95  
Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly  
100 105 110  
Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Val Asn Phe Pro Pro  
115 120 125  
Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr  
130 135 140  
Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Phe Met  
145 150 155 160  
Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser  
165 170 175  
Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Val  
180 185 190  
Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val  
195 200 205  
Glu Gln Cys Glu Ile Ser Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly  
210 215 220

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 669

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 40

atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg tca 48

Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser

1

5

10

15

ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa gga 96

Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly

20

25

30

aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag ggt 144

Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly

35

40

45

gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg tct cag tac 192

Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Ser Gln Tyr

50

55

60

gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat gta 240

Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val

65

70

75

80

aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg atc atg aac ttt 288

Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ile Met Asn Phe

85

90

95

gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa ggc 336

Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly

100

105

110

aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt gtg aac ttt cct ccc 384

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Val Asn Phe Pro Pro

115 120 125

aat gga cct gtt atg cag aag aac cag ggc tgg gaa ccc agc act 432

Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr

130 135 140

gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat ttt atg 480

Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Phe Met

145 150 155 160

gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttc aaa tct 528

Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser

165 170 175

act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac tat gtt 576

Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Val

180 185 190

gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct gtt 624

Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val

195 200 205

gag cag tgt gaa ata tcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt tga 669

Glu Gln Cys Glu Ile Ser Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

210 215 220

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 222

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 41

Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser

1 5 10 15

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly

20 25 30

Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly

35 40 45

Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe Gln Tyr

50 55 60

Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val

65 70 75 80

Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn Phe

85 90 95

Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly

100 105 110

Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro Pro

115 120 125

Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr

130 135 140

Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr Met

145 150 155 160

Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser

165 170 175

Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Ile

180 185 190

Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val

195 200 205

Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

210 215 220

&lt;210&gt; 42

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;211&gt; 669

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp.*

&lt;400&gt; 42

atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg tca 48

Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser

1 5 10

15

ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa gga 96

Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly

20 25 30

aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag ggt 144

Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly

35 40 45

gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg ttt cag tac 192

Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe Gln Tyr

50 55 60

gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat gta 240

Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val

65 70 75 80

aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg acc atg aac ttt 288

Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn Phe

85 90 95

gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa ggc 336

Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly

100 105 110

aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt acg aac ttt cct ccc 384

Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro Pro

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

115

120

125

aat gga cct gtt atg cag aag aag aca cag ggc tgg gaa ccc agc act 432

Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr

130

135

140

gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat tat atg 480

Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr Met

145

150

155

160

gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt aaa tct 528

Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser

165

170

175

act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac tat att 576

Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Ile

180

185

190

gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct gtt 624

Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val

195

200

205

gag cag tgt gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt tga 669

Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

210

215

220

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 222

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 43

Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser

1

5

10

15

Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly



WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 44

atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg tca 48

Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser

1

5

10

15

ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa gga 96

Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly

20

25

30

aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag ggt 144

Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly

35

40

45

gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg atg tgt tac 192

Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Met Cys Tyr

50

55

60

gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat gta 240

Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val

65

70

75

80

aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg acc atg aac ttt 288

Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn Phe

85

90

95

gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa ggc 336

Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly

100

105

110

aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt acg aac ttt cct ccc 384

Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro Pro

115

120

125

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

aat gga cct gtt atg cag aag aag aca cag ggc tgg gaa ccc agc act 432

Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr

130 135

140

gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat tat atg 480

Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr Met

145 150 155 160

gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt aaa tct 528

Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser

165 170 175

act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac tat att 576

Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Ile

180 185 190

gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct gtt 624

Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val

195 200 205

gag cag tgt gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt tga 669

Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

210 215 220

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 255

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 45

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

20 25 30

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Pro Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met  
35 40 45  
Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys  
50 55 60  
Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys  
65 70 75 80  
Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Phe Gln  
85 90 95  
Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr  
100 105 110  
Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ser Met Asn  
115 120 125  
Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln  
130 135 140  
Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Glu Asn Phe Pro  
145 150 155 160  
Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser  
165 170 175  
Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr  
180 185 190  
Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys  
195 200 205  
Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Arg His Glu  
210 215 220  
Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser  
225 230 235 240  
Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

245

250

255

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 765

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 46

atg cgg ggt tct cat cat cat cat cat ggt atg gct agc atg act 48

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1

5

10

15

ggg gga cag caa atg ggt cgg gat ctg tac gac gat gac gat aag gat 96

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

20

25

30

ccc atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg 144

Pro Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met

35

40

45

tca ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa 192

Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys

50

55

60

gga aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag 240

Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys

65

70

75

80

ggg gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca cag ttc cag 288

Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Phe Gln

85

90

95

tac gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat 336

Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr

100

105

110

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

ttc aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg agc atg aac 384  
Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ser Met Asn  
115 120 125  
ttt gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa 432  
Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln  
130 135 140  
ggc aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt gag aac ttt cct 480  
Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Glu Asn Phe Pro  
145 150 155 160  
ccc aat gga cct gtt atg cag aag aac aca cag ggc tgg gaa ccc agc 528  
Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser  
165 170 175  
act gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat tat 576  
Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr  
180 185 190  
atg gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt aaa 624  
Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys  
195 200 205  
tct act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg cgc cac gag 672  
Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Arg His Glu  
210 215 220  
att gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct 720  
Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser  
225 230 235 240  
gtt gag cag tgt gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt 765  
Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly  
245 250 255

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 255

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora*. sp

&lt;400&gt; 47

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

20 25 30

Pro Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met

35 40 45

Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys

50 55 60

Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys

65 70 75 80

Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Leu Gln

85 90 95

Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr

100 105 110

Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ser Met Asn

115 120 125

Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln

130 135 140

Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Glu Asn Phe Pro

145 150 155 160

Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser

165 170 175

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr

180

185

190

Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys

195

200

205

Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Arg His Glu

210

215

220

Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser

225

230

235

240

Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

245

250

255

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 765

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 48

atg cgg ggt tct cat cat cat cat cat ggt atg gct agc atg act 48

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1

5

10

15

ggt gga cag caa atg ggt cgg gat ctg tac gac gat gac gat aag gat 96

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

20

25

30

ccc atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg 144

Pro Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met

35

40

45

tca ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa 192

Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys

50

55

60

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

gga aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag 240

Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys

65

70

75

80

ggg gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca cag ctt cag 288

Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Leu Gln

85

90

95

tac gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat 336

Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr

100

105

110

ttc aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg agc atg aac 384

Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Ser Met Asn

115

120

125

ttt gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa 432

Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln

130

135

140

ggc aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt gag aac ttt cct 480

Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Glu Asn Phe Pro

145

150

155

160

ccc aat gga cct gtt atg cag aag aca cag ggc tgg gaa ccc agc 528

Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser

165

170

175

act gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat tat 576

Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr

180

185

190

atg gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt aaa 624

Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys

195

200

205

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

tct act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg cgc cac gag 672

Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Arg His Glu

210

215

220

att gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct 720

Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser

225

230

235

240

gtt gag cag tgt gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt 765

Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

245

250

255

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 747

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 49

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu

1

5

10

15

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly

20

25

30

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile

35

40

45

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr

50

55

60

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys

65

70

75

80

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu

85

90

95

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

100 105 110  
Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly  
115 120 125  
Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr  
130 135 140  
Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn  
145 150 155 160  
Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser  
165 170 175  
Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly  
180 185 190  
Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu  
195 200 205  
Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe  
210 215 220  
Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Ser  
225 230 235 240  
Gly Leu Arg Ser Arg Ala Gln Ala Ser Asn Ser Ala Val Asp Gly Thr  
245 250 255  
Ala Gly Pro Leu Tyr Asp Glu Val Asp Lys Asp Pro Met Ala Ser Ser  
260 265 270  
Glu Asp Val Ile Lys Glu Phe Met Arg Phe Lys Val Arg Met Glu Gly  
275 280 285  
Ser Val Asn Gly His Glu Phe Glu Ile Glu Gly Glu Gly Gly Arg  
290 295 300  
Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Ala Lys Leu Lys Val Thr Lys Gly Gly  
305 310 315 320

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Phe Gln Tyr Gly  
325 330 335  
Ser Lys Ala Tyr Val Lys His Pro Ala Asp Ile Pro Asp Tyr Leu Lys  
340 345 350  
Leu Ser Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp Glu Arg Val Met Asn Phe Glu  
355 360 365  
Asp Gly Gly Val Val Thr Val Thr Gln Asp Ser Ser Leu Gln Asp Gly  
370 375 380  
Glu Phe Ile Tyr Lys Val Lys Leu Arg Gly Thr Asn Phe Pro Ser Asp  
385 390 395 400  
Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Met Gly Trp Glu Ala Ser Thr Glu  
405 410 415  
Arg Met Tyr Pro Glu Asp Gly Ala Leu Lys Gly Glu Ile Lys Met Arg  
420 425 430  
Leu Lys Leu Lys Asp Gly Gly His Tyr Asp Ala Glu Val Lys Thr Thr  
435 440 445  
Tyr Met Ala Lys Lys Pro Val Gln Leu Pro Gly Ala Tyr Lys Thr Asp  
450 455 460  
Ile Lys Leu Asp Ile Thr Ser His Asn Glu Asp Tyr Thr Ile Val Glu  
465 470 475 480  
Gln Tyr Glu Arg Ala Glu Gly Arg His Ser Thr Gly Ala Ser Gly Leu  
485 490 495  
Arg Ser Arg Ala Gln Ala Ser Asn Ser Ala Val Asp Gly Thr Ala Gly  
500 505 510  
Pro Leu Tyr Asp Glu Val Gly Lys Asp Pro Met Ala Ser Ser Glu Asp  
515 520 525  
Val Ile Lys Glu Phe Met Arg Phe Lys Val Arg Met Glu Gly Ser Val

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

530 535 540  
Asn Gly His Glu Phe Glu Ile Glu Gly Glu Gly Glu Arg Pro Tyr  
545 550 555 560  
Glu Gly Thr Gln Thr Ala Lys Leu Lys Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu  
565 570 575  
Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Phe Gln Tyr Gly Ser Lys  
580 585 590  
Ala Tyr Val Lys His Pro Ala Asp Ile Pro Asp Tyr Leu Lys Leu Ser  
595 600 605  
Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp Glu Arg Val Met Asn Phe Glu Asp Gly  
610 615 620  
Gly Val Val Thr Val Thr Gln Asp Ser Ser Leu Gln Asp Gly Glu Phe  
625 630 635 640  
Ile Tyr Lys Val Lys Leu Arg Gly Thr Asn Phe Pro Ser Asp Gly Pro  
645 650 655  
Val Met Gln Lys Lys Thr Met Gly Trp Glu Ala Ser Thr Glu Arg Met  
660 665 670  
Tyr Pro Glu Asp Gly Ala Leu Lys Gly Glu Ile Lys Met Arg Leu Lys  
675 680 685  
Leu Lys Asp Gly Gly His Tyr Asp Ala Glu Val Lys Thr Thr Tyr Met  
690 695 700  
Ala Lys Lys Pro Val Gln Leu Pro Gly Ala Tyr Lys Thr Asp Ile Lys  
705 710 715 720  
Leu Asp Ile Thr Ser His Asn Glu Asp Tyr Thr Ile Val Glu Gln Tyr  
725 730 735  
Glu Arg Ala Glu Gly Arg His Ser Thr Gly Ala  
740 745

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 2241

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 50

atg gtg agc aag ggc gag gag ctg ttc acc ggg gtg gtg ccc atc ctg 48

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu

1

5

10

15

gtc gag ctg gac ggc gac gta aac ggc cac aag ttc agc gtg tcc ggc 96

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly

20

25

30

gag ggc gag ggc gat gcc acc tac ggc aag ctg acc ctg aag ttc atc 144

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile

35

40

45

tgc acc acc ggc aag ctg ccc gtg ccc tgg ccc acc ctc gtg acc acc 192

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr

50

55

60

ctg acc tac ggc gtg cag tgc ttc agc cgc tac ccc gac cac atg aag 240

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys

65

70

75

80

cag cac gac ttc ttc aag tcc gcc atg ccc gaa ggc tac gtc cag gag 288

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu

85

90

95

cgc acc atc ttc ttc aag gac gac ggc aac tac aag acc cgc gcc gag 336

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu

100

105

110

gtg aag ttc gag ggc gac acc ctg gtg aac cgc atc gag ctg aag ggc 384

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly  
115 120 125  
atc gac ttc aag gag gac ggc aac atc ctg ggg cac aag ctg gag tac 432  
Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr  
130 135 140  
aac tac aac agc cac aac gtc tat atc atg gcc gac aag cag aag aac 480  
Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn  
145 150 155 160  
ggc atc aag gtg aac ttc aag atc cgc cac aac atc gag gac ggc agc 528  
Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser  
165 170 175  
gtg cag ctc gcc gac cac tac cag cag aac acc ccc atc ggc gac ggc 576  
Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly  
180 185 190  
ccc gtg ctg ctg ccc gac aac cac tac ctg agc acc cag tcc gcc ctg 624  
Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu  
195 200 205  
agc aaa gac ccc aac gag aag cgc gat cac atg gtc ctg ctg gag ttc 672  
Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe  
210 215 220  
gtg acc gcc gcc ggg atc act ctc ggc atg gac gag ctg tac aag tcc 720  
Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Ser  
225 230 235 240  
gga ctc aga tct cga gct caa gct tcg aat tct gca gtc gac ggt acc 768  
Gly Leu Arg Ser Arg Ala Gln Ala Ser Asn Ser Ala Val Asp Gly Thr  
245 250 255  
gcg ggc ccg ctg tac gac gaa gtc gat aag gat ccg atg gcc tcc tcc 816

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Ala Gly Pro Leu Tyr Asp Glu Val Asp Lys Asp Pro Met Ala Ser Ser

260

265

270

gag gac gtc atc aag gag ttc atg cgc ttc aag gtg cgc atg gag ggc 864

Glu Asp Val Ile Lys Glu Phe Met Arg Phe Lys Val Arg Met Glu Gly

275

280

285

tcc gtg aac ggc cac gag ttc gag atc gag ggc gag ggc gag ggc cgc 912

Ser Val Asn Gly His Glu Phe Glu Ile Glu Gly Glu Gly Glu Gly Arg

290

295

300

ccc tac gag ggc acc cag acc gcc aag ctg aag gtg acc aag ggc ggc 960

Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Ala Lys Leu Lys Val Thr Lys Gly Gly

305

310

315

320

ccc ctg ccc ttc gcc tgg gac atc ctg tcc cct cag ttc cag tac ggc 1008

Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Phe Gln Tyr Gly

325

330

335

tcc aag gcc tac gtg aag cac ccc gcc gac atc ccc gac tac ttg aag 1056

Ser Lys Ala Tyr Val Lys His Pro Ala Asp Ile Pro Asp Tyr Leu Lys

340

345

350

ctg tcc ttc ccc gag ggc ttc aag tgg gag cgc gtg atg aac ttc gag 1104

Leu Ser Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp Glu Arg Val Met Asn Phe Glu

355

360

365

gac ggc ggc gtg gtg acc gtg acc cag gac tcc tcc ctg cag gac ggc 1152

Asp Gly Gly Val Val Thr Val Thr Gln Asp Ser Ser Leu Gln Asp Gly

370

375

380

gag ttc atc tac aag gtg aag ctg cgc ggc acc aac ttc ccc tcc gac 1200

Glu Phe Ile Tyr Lys Val Lys Leu Arg Gly Thr Asn Phe Pro Ser Asp

385

390

395

400

ggc ccc gta atg cag aag aac acc atg ggc tgg gag gcc tcc acc gag 1248

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Met Gly Trp Glu Ala Ser Thr Glu  
405 410 415  
cgg atg tac ccc gag gac ggc gcc ctg aag ggc gag atc aag atg agg 1296  
Arg Met Tyr Pro Glu Asp Gly Ala Leu Lys Gly Glu Ile Lys Met Arg  
420 425 430  
ctg aag ctg aag gac ggc ggc cac tac gac gcc gag gtc aag acc acc 1344  
Leu Lys Leu Lys Asp Gly Gly His Tyr Asp Ala Glu Val Lys Thr Thr  
435 440 445  
tac atg gcc aag aag ccc gtg cag ctg ccc ggc gcc tac aag acc gac 1392  
Tyr Met Ala Lys Lys Pro Val Gln Leu Pro Gly Ala Tyr Lys Thr Asp  
450 455 460  
atc aag ctg gac atc acc tcc cac aac gag gac tac acc atc gtg gaa 1440  
Ile Lys Leu Asp Ile Thr Ser His Asn Glu Asp Tyr Thr Ile Val Glu  
465 470 475 480  
cag tac gag cgc ggc gag ggc cgc cac tcc acc ggc gcc tcc gga ctc 1488  
Gln Tyr Glu Arg Ala Glu Gly Arg His Ser Thr Gly Ala Ser Gly Leu  
485 490 495  
aga tct cga gct caa gct aat tct gca gtc gac ggt acc gcg ggc 1536  
Arg Ser Arg Ala Gln Ala Ser Asn Ser Ala Val Asp Gly Thr Ala Gly  
500 505 510  
ccg ctg tac gac gaa gtc ggt aag gat ccg atg gcc tcc tcc gag gac 1584  
Pro Leu Tyr Asp Glu Val Gly Lys Asp Pro Met Ala Ser Ser Glu Asp  
515 520 525  
gtc atc aag gag ttc atg cgc ttc aag gtg cgc atg gag ggc tcc gtg 1632  
Val Ile Lys Glu Phe Met Arg Phe Lys Val Arg Met Glu Gly Ser Val  
530 535 540  
aac ggc cac gag ttc gag atc gag ggc gag ggc gag ggc cgc ccc tac 1680

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asn Gly His Glu Phe Glu Ile Glu Gly Glu Gly Glu Arg Pro Tyr  
545 550 555 560  
gag ggc acc cag acc gcc aag ctg aag gtg acc aag ggc ggc ccc ctg 1728  
Glu Gly Thr Gln Thr Ala Lys Leu Lys Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu  
565 570 575  
ccc ttc gcc tgg gac atc ctg tcc cct cag ttc cag tac ggc tcc aag 1776  
Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Gln Phe Gln Tyr Gly Ser Lys  
580 585 590  
gcc tac gtg aag cac ccc gcc gac atc ccc gac tac ttg aag ctg tcc 1824  
Ala Tyr Val Lys His Pro Ala Asp Ile Pro Asp Tyr Leu Lys Leu Ser  
595 600 605  
ttc ccc gag ggc ttc aag tgg gag cgc gtg atg aac ttc gag gac ggc 1872  
Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp Glu Arg Val Met Asn Phe Glu Asp Gly  
610 615 620  
ggc gtg gtg acc gtg acc cag gac tcc tcc ctg cag gac ggc gag ttc 1920  
Gly Val Val Thr Val Thr Gln Asp Ser Ser Leu Gln Asp Gly Glu Phe  
625 630 635 640  
atc tac aag gtg aag ctg cgc ggc acc aac ttc ccc tcc gac ggc ccc 1968  
Ile Tyr Lys Val Lys Leu Arg Gly Thr Asn Phe Pro Ser Asp Gly Pro  
645 650 655  
gta atg cag aag aag acc atg ggc tgg gag gcc tcc acc gag cgg atg 2016  
Val Met Gln Lys Lys Thr Met Gly Trp Glu Ala Ser Thr Glu Arg Met  
660 665 670  
tac ccc gag gac ggc gcc ctg aag ggc gag atc aag atg agg ctg aag 2064  
Tyr Pro Glu Asp Gly Ala Leu Lys Gly Glu Ile Lys Met Arg Leu Lys  
675 680 685  
ctg aag gac ggc ggc cac tac gac gcc gag gtc aag acc acc tac atg 2112

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Leu Lys Asp Gly Gly His Tyr Asp Ala Glu Val Lys Thr Thr Tyr Met  
 690 695 700  
 gcc aag aag ccc gtg cag ctg ccc ggc gcc tac aag acc gac atc aag 2160  
 Ala Lys Lys Pro Val Gln Leu Pro Gly Ala Tyr Lys Thr Asp Ile Lys  
 705 710 715 720  
 ctg gac atc acc tcc cac aac gag gac tac acc atc gtg gaa cag tac 2208  
 Leu Asp Ile Thr Ser His Asn Glu Asp Tyr Thr Ile Val Glu Gln Tyr  
 725 730 735  
 gag cgc gcc gag ggc cgc cac tcc acc ggc gcc 2241  
 Glu Arg Ala Glu Gly Arg His Ser Thr Gly Ala  
 740 745  
 <210> 51  
 <211> 507  
 <212> PRT  
 <213> *Montipora. sp*  
 <400> 51  
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp  
 20 25 30  
 Pro Met Val Ser Lys Gly Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile  
 35 40 45  
 Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser  
 50 55 60  
 Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

85	90	95
Thr Leu Thr Trp Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met		
100	105	110
Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln		
115	120	125
Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala		
130	135	140
Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys		
145	150	155
Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu		
165	170	175
Tyr Asn Tyr Ile Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys		
180	185	190
Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly		
195	200	205
Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp		
210	215	220
Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala		
225	230	235
240		
Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu		
245	250	255
Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys		
260	265	270
Ser Ser Ser Glu Leu Ser Gly Asp Glu Val Asp Gly Thr Met Val Ser		
275	280	285
Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser Gly Thr Val		
290	295	300

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly Lys Pro Tyr  
305 310 315 320  
Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu  
325 330 335  
Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe Gln Tyr Gly Ser Ile  
340 345 350  
Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val Lys Gln Ser  
355 360 365  
Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn Phe Glu Asp Gly  
370 375 380  
Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly Asn Cys Phe  
385 390 395 400  
Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro Pro Asn Gly Pro  
405 410 415  
Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr Glu Arg Leu  
420 425 430  
Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr Met Ala Leu Lys  
435 440 445  
Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser Thr Tyr Lys  
450 455 460  
Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Ile Asp Arg Lys  
465 470 475 480  
Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val Glu Gln Cys  
485 490 495  
Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly  
500 505  
<210> 52

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;211&gt; 1521

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 52

atg cgg ggt tct cat cat cat cat cat ggt atg gct agc atg act 48

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1

5

10

15

ggg gga cag caa atg ggt cgg gat ctg tac gac gat gac gat aag gat 96

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

20

25

30

ccc atg gtg agc aag ggc gag gag ctg ttc acc ggg gtg gtg ccc atc 144

Pro Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile

35

40

45

ctg gtc gag ctg gac ggc gac gta aac ggc cac aag ttc agc gtg tcc 192

Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser

50

55

60

ggc gag ggc gag ggc gat gcc acc tac ggc aag ctg acc ctg aag ttc 240

Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe

65

70

75

80

atc tgc acc acc ggc aag ctg ccc gtg ccc tgg ccc acc ctc gtg acc 288

Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr

85

90

95

acc ctg acc tgg ggc gtg cag tgc ttc agc cgc tac ccc gac cac atg 336

Thr Leu Thr Trp Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met

100

105

110

aag cag cac gac ttc ttc aag tcc gcc atg ccc gaa ggc tac gtc cag 384

Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

115	120	125
gag cgc acc atc ttc ttc aag gac gac ggc aac tac aag acc cgc gcc 432		
Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala		
130	135	140
gag gtg aag ttc gag ggc gac acc ctg gtg aac cgc atc gag ctg aag 480		
Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys		
145	150	155
ggc atc gac ttc aag gag gac ggc aac atc ctg ggg cac aag ctg gag 528		
Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu		
165	170	175
tac aac tac atc agc cac aac gtc tat atc acc gcc gac aag cag aag 576		
Tyr Asn Tyr Ile Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys		
180	185	190
aac ggc atc aag gcc aac ttc aag atc cgc cac aac atc gag gac ggc 624		
Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly		
195	200	205
agc gtg cag ctc gcc gac cac tac cag cag aac acc ccc atc ggc gac 672		
Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp		
210	215	220
ggc ccc gtg ctg ctg ccc gac aac cac tac ctg agc acc cag tcc gcc 720		
Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala		
225	230	235
240		
ctg agc aaa gac ccc aac gag aag cgc gat cac atg gtc ctg ctg gag 768		
Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu		
245	250	255
ttc gtg acc gcc gcc ggg atc act ctc ggc atg gac gag ctg tac aag 816		
Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys		

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

260

265

270

tcc tcg tcc gag ctc agc gga gat gag gtc gat ggt acc atg gtg agt 864

Ser Ser Ser Glu Leu Ser Gly Asp Glu Val Asp Gly Thr Met Val Ser

275

280

285

gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg tca ggc acg gtc 912

Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met Ser Gly Thr Val

290

295

300

aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa gga aag cct tac 960

Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys Gly Lys Pro Tyr

305

310

315

320

gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag ggt gga cct ctg 1008

Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu

325

330

335

cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg ttt cag tac gga agc ata 1056

Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe Gln Tyr Gly Ser Ile

340

345

350

cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat gta aag cag tca 1104

Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr Val Lys Gln Ser

355

360

365

ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg acc atg aac ttt gaa gat ggt 1152

Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn Phe Glu Asp Gly

370

375

380

gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa ggc aac tgt ttc 1200

Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln Gly Asn Cys Phe

385

390

395

400

atc tac aat gtc aaa atc tct ggt acg aac ttt cct ccc aat gga cct 1248

Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro Pro Asn Gly Pro

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

405 410 415  
gtt atg cag aag aag aca cag ggc tgg gaa ccc agc act gag cgt ctc 1296  
Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser Thr Glu Arg Leu

420 425 430  
ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat tat atg gct ctg aag 1344  
Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr Met Ala Leu Lys

435 440 445  
ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt aaa tct act tac aag 1392  
Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys Ser Thr Tyr Lys

450 455 460  
gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac tat att gac cgc aaa 1440  
Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr Ile Asp Arg Lys  
465 470 475 480  
ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct gtt gag cag tgt 1488  
Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser Val Glu Gln Cys

485 490 495  
gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt 1521  
Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

500 505

<210> 53

<211> 507

<212> PRT

<213> *Montipora. sp*

<400> 53

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr  
1 5 10 15  
Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

20 25 30

Pro Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met

35 40 45

Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys

50 55 60

Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys

65 70 75 80

Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe Gln

85 90 95

Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr

100 105 110

Val Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn

115 120 125

Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln

130 135 140

Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro

145 150 155 160

Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser

165 170 175

Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr

180 185 190

Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys

195 200 205

Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr

210 215 220

Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser

225 230 235 240

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly Ser  
245 250 255  
Ser Ser Glu Leu Ser Gly Asp Glu Val Asp Gly Thr Met Val Ser Lys  
260 265 270  
Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp  
275 280 285  
Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly  
290 295 300  
Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly  
305 310 315 320  
Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Trp Gly  
325 330 335  
Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe  
340 345 350  
Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe  
355 360 365  
Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu  
370 375 380  
Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys  
385 390 395 400  
Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Ile Ser  
405 410 415  
His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala  
420 425 430  
Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala  
435 440 445  
Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

450

455

460

Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro

465

470

475

480

Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala

485

490

495

Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

500

505

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 1521

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 54

atg cgg ggt tct cat cat cat cat cat ggt atg gct agc atg act 48

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1

5

10

15

ggg gga cag caa atg ggt cgg gat ctg tac gac gat gac gat aag gat 96

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp

20

25

30

ccc atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat atg 144

Pro Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr Met

35

40

45

tca ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga aaa 192

Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly Lys

50

55

60

gga aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc aag 240

Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr Lys

65

70

75

80

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

ggt gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg ttt cag 288

Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe Gln

85

90

95

tac gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat tat 336

Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp Tyr

100

105

110

gta aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg acc atg aac 384

Val Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met Asn

115

120

125

ttt gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc caa 432

Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile Gln

130

135

140

ggc aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt acg aac ttt cct 480

Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe Pro

145

150

155

160

ccc aat gga cct gtt atg cag aag aac aca cag ggc tgg gaa ccc agc 528

Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro Ser

165

170

175

act gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat tat 576

Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp Tyr

180

185

190

atg gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt aaa 624

Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe Lys

195

200

205

tct act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac tat 672

Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His Tyr

210

215

220

att gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca tct 720

Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr Ser

225 230 235 240

gtt gag cag tgt gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt tcc 768

Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly Ser

245 250 255

tcg tcc gag ctc agc gga gat gag gtc gat ggt acc atg gtg agc aag 816

Ser Ser Glu Leu Ser Gly Asp Glu Val Asp Gly Thr Met Val Ser Lys

260 265 270

ggc gag gag ctg ttc acc ggg gtg gtg ccc atc ctg gtc gag ctg gac 864

Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp

275 280 285

ggc gac gta aac ggc cac aag ttc agc gtg tcc ggc gag ggc gag ggc 912

Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly

290 295 300

gat gcc acc tac ggc aag ctg acc ctg aag ttc atc tgc acc acc ggc 960

Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly

305 310 315 320

aag ctg ccc gtg ccc tgg ccc acc ctc gtg acc acc ctg acc tgg ggc 1008

Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Trp Gly

325 330 335

gtg cag tgc ttc agc cgc tac ccc gac cac atg aag cag cac gac ttc 1056

Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe

340 345 350

ttc aag tcc gcc atg ccc gaa ggc tac gtc cag gag cgc acc atc ttc 1104

Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe

355 360 365

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

ttc aag gac gac ggc aac tac aag acc cgc gcc gag gtg aag ttc gag 1152  
Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu  
370 375 380  
ggc gac acc ctg gtg aac cgc atc gag ctg aag ggc atc gac ttc aag 1200  
Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys  
385 390 395 400  
gag gac ggc aac atc ctg ggg cac aag ctg gag tac aac tac atc agc 1248  
Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Ile Ser  
405 410 415  
cac aac gtc tat atc acc gcc gac aag cag aag aac ggc atc aag gcc 1296  
His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala  
420 425 430  
aac ttc aag atc cgc cac aac atc gag gac ggc agc gtg cag ctc gcc 1344  
Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala  
435 440 445  
gac cac tac cag cag aac acc ccc atc ggc gac ggc ccc gtg ctg ctg 1392  
Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu  
450 455 460  
ccc gac aac cac tac ctg agc acc cag tcc gcc ctg agc aaa gac ccc 1440  
Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro  
465 470 475 480  
aac gag aag cgc gat cac atg gtc ctg ctg gag ttc gtg acc gcc gcc 1488  
Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala  
485 490 495  
ggg atc act ctc ggc atg gac gag ctg tac aag 1521  
Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys  
500 505

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 411

&lt;212&gt; PRT

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 55

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1

5

10

15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp

20

25

30

Pro Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile

35

40

45

Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Arg Phe Ser Val Ser

50

55

60

Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe

65

70

75

80

Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr

85

90

95

Thr Leu Thr Trp Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met

100

105

110

Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln

115

120

125

Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala

130

135

140

Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys

145

150

155

160

Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu

165

170

175

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Tyr Asn Tyr Ile Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys  
180 185 190  
Asn Gly Ile Lys Ala His Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly  
195 200 205  
Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp  
210 215 220  
Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala  
225 230 235 240  
Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu  
245 250 255  
Phe Val Thr Ala Ala Arg Met His Asp Gln Leu Thr Glu Glu Gln Ile  
260 265 270  
Ala Glu Phe Lys Glu Ala Phe Ser Leu Phe Asp Lys Asp Gly Asp Gly  
275 280 285  
Thr Ile Thr Thr Lys Glu Leu Gly Thr Val Met Arg Ser Leu Gly Gln  
290 295 300  
Asn Pro Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Met Ile Asn Glu Val Asp Ala  
305 310 315 320  
Asp Gly Asn Gly Thr Ile Tyr Phe Pro Glu Phe Leu Thr Met Met Ala  
325 330 335  
Arg Lys Met Lys Asp Thr Asp Ser Glu Glu Ile Arg Glu Ala Phe  
340 345 350  
Arg Val Phe Asp Lys Asp Gly Asn Gly Tyr Ile Ser Ala Ala Glu Leu  
355 360 365  
Arg His Val Met Thr Asn Leu Gly Glu Lys Leu Thr Asp Glu Glu Val  
370 375 380  
Asp Glu Met Ile Arg Glu Ala Asp Ile Asp Gly Asp Gly Gln Val Asn

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

385	390	395	400
Tyr Glu Glu Phe Val Gln Met Met Thr Ala Lys			
405	410		
<210> 56			
<211> 1233			
<212> DNA			
<213> <i>Montipora. sp</i>			
<400> 56			
atg cgg ggt tct cat cat cat cat cat ggt atg gct agc atg act 48			
Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr			
1	5	10	15
ggt gga cag caa atg ggt cgg gat ctg tac gac gat gac gat aag gat 96			
Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp			
20	25	30	
ccc atg gtg agc aag ggc gag gag ctg ttc acc ggg gtg gtg ccc atc 144			
Pro Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile			
35	40	45	
ctg gtc gag ctg gac ggc gac gta aac ggc cac agg ttc agc gtg tcc 192			
Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Arg Phe Ser Val Ser			
50	55	60	
ggc gag ggc gag ggc gat gcc acc tac ggc aag ctg acc ctg aag ttc 240			
Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe			
65	70	75	80
atc tgc acc acc ggc aag ctg ccc gtg ccc tgg ccc acc ctc gtg acc 288			
Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr			
85	90	95	
acc ctg acc tgg ggc gtg cag tgc ttc agc cgc tac ccc gac cac atg 336			

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Thr Leu Thr Trp Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met

100 105 110

aag cag cac gac ttc ttc aag tcc gcc atg ccc gaa ggc tac gtc cag 384

Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln

115 120 125

gag cgc acc atc ttc ttc aag gac gac ggc aac tac aag acc cgc gcc 432

Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala

130 135 140

gag gtg aag ttc gag ggc gac acc ctg gtg aac cgc atc gag ctg aag 480

Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys

145 150 155 160

ggc atc gac ttc aag gag gac ggc aac atc ctg ggg cac aag ctg gag 528

Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu

165 170 175

tac aac tat atc agc cac aac gtc tat atc acc gcc gac aag cag aag 576

Tyr Asn Tyr Ile Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys

180 185 190

aac ggc atc aag gcc cac ttc aag atc cgc cac aac atc gag gac ggc 624

Asn Gly Ile Lys Ala His Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly

195 200 205

agc gtg cag ctc gcc gac cac tac cag cag aac acc ccc atc ggc gac 672

Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp

210 215 220

ggc ccc gtg ctg ctg ccc gac aac cac tac ctg agc acc cag tcc gcc 720

Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala

225 230 235 240

ctg agc aaa gac ccc aac gag aag cgc gat cac atg gtc ctg gag 768

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu  
245 250 255  
ttc gtg acc gcc gcc cgc atg cat gac caa ctg aca gaa gag cag att 816  
Phe Val Thr Ala Ala Arg Met His Asp Gln Leu Thr Glu Glu Gln Ile  
260 265 270  
gca gag ttc aaa gaa gcc ttc tca tta ttc gac aag gat ggg gac ggc 864  
Ala Glu Phe Lys Glu Ala Phe Ser Leu Phe Asp Lys Asp Gly Asp Gly  
275 280 285  
acc atc acc aca aag gaa ctt ggc acc gtt atg agg tcg ctt gga caa 912  
Thr Ile Thr Thr Lys Glu Leu Gly Thr Val Met Arg Ser Leu Gly Gln  
290 295 300  
aac cca acg gaa gca gaa ttg cag gat atg atc aat gaa gtc gat gct 960  
Asn Pro Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Met Ile Asn Glu Val Asp Ala  
305 310 315 320  
gat ggc aat gga acg att tac ttt cct gaa ttt ctt act atg atg gct 1008  
Asp Gly Asn Gly Thr Ile Tyr Phe Pro Glu Phe Leu Thr Met Met Ala  
325 330 335  
aga aaa atg aag gac aca gac agc gaa gag gaa atc cga gaa gca ttc 1056  
Arg Lys Met Lys Asp Thr Asp Ser Glu Glu Glu Ile Arg Glu Ala Phe  
340 345 350  
cgt gtt ttt gac aag gat ggg aac ggc tac atc agc gct gct gaa tta 1104  
Arg Val Phe Asp Lys Asp Gly Asn Gly Tyr Ile Ser Ala Ala Glu Leu  
355 360 365  
cgt cac gtc atg aca aac ctc ggg gag aag tta aca gat gaa gaa gtt 1152  
Arg His Val Met Thr Asn Leu Gly Glu Lys Leu Thr Asp Glu Glu Val  
370 375 380  
gat gaa atg ata agg gaa gca gat atc gat ggt gat ggc caa gta aac 1200

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

Asp Glu Met Ile Arg Glu Ala Asp Ile Asp Gly Asp Gly Gln Val Asn  
 385 390 395 400  
 tat gaa gag ttt gta caa atg atg aca gca aag 1233  
 Tyr Glu Glu Phe Val Gln Met Met Thr Ala Lys  
 405 410  
 <210> 57  
 <211> 288  
 <212> PRT  
 <213> *Montipora. sp*  
 <400> 57  
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp  
 20 25 30  
 Pro Lys Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn  
 35 40 45  
 Arg Phe Lys Lys Ile Ser Ser Ser Gly Ala Leu Gly Gly Gly Ser  
 50 55 60  
 Glu Leu Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly  
 85 90 95  
 Lys Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Lys Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe  
 115 120 125  
 Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

130

135

140

Tyr Val Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met

145

150

155

160

Asn Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile

165

170

175

Gln Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe

180

185

190

Pro Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro

195

200

205

Ser Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp

210

215

220

Tyr Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe

225

230

235

240

Lys Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His

245

250

255

Tyr Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr

260

265

270

Ser Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

275

280

285

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 864

&lt;212&gt; DNA

<213> *Montipora. sp*

&lt;400&gt; 58

atg cgg ggt tct cat cat cat cat cat ggt atg gct agc atg act 48

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr

1

5

10

15

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

ggt gga cag caa atg ggt cgg gat ctg tac gac gat gac gat aag gat 96

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp

20

25

30

ccc aag agg cgc tgg aag aaa aac ttc att gcc gtc agc gct gcc aac 144

Pro Lys Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn

35

40

45

cggttc aag aag atc tcc agc tcc ggg gca ctg gga ggt gga ggt agt 192

Arg Phe Lys Lys Ile Ser Ser Ser Gly Ala Leu Gly Gly Gly Ser

50

55

60

gag ctc atg gtg agt gtg atc gct aaa caa atg acc tac aag gtt tat 240

Glu Leu Met Val Ser Val Ile Ala Lys Gln Met Thr Tyr Lys Val Tyr

65

70

75

80

atgtca ggc acg gtc aat gga cac tac ttt gag gtc gaa ggc gat gga 288

Met Ser Gly Thr Val Asn Gly His Tyr Phe Glu Val Glu Gly Asp Gly

85

90

95

aaa gga aag cct tac gag gga gag cag aca gta aag ctc act gtc acc 336

Lys Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Glu Gln Thr Val Lys Leu Thr Val Thr

100

105

110

aagggt gga cct ctg cca ttt gct tgg gat att tta tca cca ctg ttt 384

Lys Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser Pro Leu Phe

115

120

125

cag tac gga agc ata cca ttc acc aag tac cct gaa gac atc cct gat 432

Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Phe Thr Lys Tyr Pro Glu Asp Ile Pro Asp

130

135

140

tat gta aag cag tca ttc cct gag gga tat aca tgg gag agg acc atg 480

Tyr Val Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Thr Trp Glu Arg Thr Met

145

150

155

160

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

aac ttt gaa gat ggt gca gtg tgt act gtc agc aat gat tcc agc atc 528

Asn Phe Glu Asp Gly Ala Val Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Ser Ile

165

170

175

caa ggc aac tgt ttc atc tac aat gtc aaa atc tct ggt acg aac ttt 576

Gln Gly Asn Cys Phe Ile Tyr Asn Val Lys Ile Ser Gly Thr Asn Phe

180

185

190

cct ccc aat gga cct gtt atg cag aag aca cag ggc tgg gaa ccc 624

Pro Pro Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Gln Gly Trp Glu Pro

195

200

205

agc act gag cgt ctc ttt gca cga gat gga atg ctg ata gga aac gat 672

Ser Thr Glu Arg Leu Phe Ala Arg Asp Gly Met Leu Ile Gly Asn Asp

210

215

220

tat atg gct ctg aag ttg gaa gga ggt ggt cac tat ttg tgt gaa ttt 720

Tyr Met Ala Leu Lys Leu Glu Gly Gly His Tyr Leu Cys Glu Phe

225

230

235

240

aaa tct act tac aag gca aag aag cct gtg agg atg cca ggg tat cac 768

Lys Ser Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Arg Met Pro Gly Tyr His

245

250

255

tat att gac cgc aaa ctg gat gta acc agt cac aac agg gat tac aca 816

Tyr Ile Asp Arg Lys Leu Asp Val Thr Ser His Asn Arg Asp Tyr Thr

260

265

270

tct gtt gag cag tgt gaa ata gcc att gca cgc cac tct ttg ctc ggt 864

Ser Val Glu Gln Cys Glu Ile Ala Ile Ala Arg His Ser Leu Leu Gly

275

280

285

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 59

ccagagatga agatgaggta ctacatggac ggc

33

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 60

catgagttca caattgaagg tgaaggc

27

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 61

gaaggcacag gcagacacctta cgaggga

27

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;400&gt; 62

ccaatgcctt tcgcgtttga ctttagtg 27

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 63

ttatgttcac acgtgttctg ttacggc 27

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 64

gaaaggtcgt tggagttcga agatgg 27

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 65

gaagatggtg ggtccgccttc agtcagtgcg 30

&lt;210&gt; 66

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;211&gt; 34

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 66

agccttagag gaaacacacctt ctaccacaaa tcca 34

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 67

caaatccaaa ttactgggg ttaactttcc tg 32

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 68

gccgatggtc ctatcatgca aaaccaaagt 30

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 69

gccgatggtc ctatcatgca aaaccaaagt gttgattggg agcca 45

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 70

gagaaaattt ctgccagcga cggagttctg aag 33

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 71

gatgttacga tgtacctaaa acttgaagga ggcggcaatc ac 42

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 72

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

cttaaatgc caggaagcca ttacatcagc catgcctcg tcagg 45

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 34

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 73

gatgcagtag ctcattccct cgagcaccac cacc 34

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 74

gaaggrtgyg tcaayggrca y 21

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 75

acvggdccat ydgvaagaaa rtt 23

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 36

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 76

ggccacgcgt cgactagtagc gggiiiggii gggiig 36

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 77

ctcaggaaat gactgcttta cat 23

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 78

ggccacgcgt cgactagtagc 20

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

WO 2005/054464

PCT/JP2004/018437

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 79

gtcttcaggg tacttggta 20

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 80

atgtaaagca gtcattccct gag 23

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

&lt;400&gt; 81

cccgatccg accatggcta cttggtaa aga 33

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018437

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/09, C12N1/21, C12N5/10, C07K14/435, C07K19/00, C12Q1/02, G01N21/78, G01N33/50, G01N33/533

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/09, C12N1/21, C12N5/10, C07K14/435, C07K19/00, C12Q1/02, G01N21/78, G01N33/50, G01N33/533

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

SwissProt/PIR/Geneseq, WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JSTPlus (JOIS), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Campbell, R.E. et al., A monomeric red fluorescent protein. Proc.Natl.Acad.Sci. USA., Vol.99, No.12, pages 7877 to 7882 (2002)	1-18, 21, 24-36
Y	KARASAWA, S. et al., A green-emitting fluorescent protein from Galaxeidae coral and its monomeric version for use in fluorescent labeling. J.Biol. Chem., Vol.278, No.36, pages 34167 to 37171 (05 September, 2003 (05.09.03))	1-18, 21, 24-36
Y	WO 03/054191 A1 (The Institute of Physical and Chemical Research), 03 July, 2003 (03.07.03), & EP 1464701 A1	1-18

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 05 January, 2005 (05.01.05)	Date of mailing of the international search report 25 January, 2005 (25.01.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018437

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/070703 A2 (Nufarm Ltd.), 12 September, 2002 (12.09.02), & EP 1390499 A2	19-36 21, 24, 27-36
Y		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018437

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
  
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The amino acid sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 and 29 have homologies of 50% or less with the amino acid sequences represented by SEQ ID NOS:37, 39, 41, 43, 45 and 47 and, therefore, these amino acid sequences have no fundamental skeleton in common.

Concerning the monomerized sequences of SEQ ID NOS:45 and 47, it has been publicly known to monomerize a coral-origin fluorescent protein per se, as reported in the following documents 1 and 2. Thus, these sequences cannot be considered as a special technical feature in the meaning within PCT Rule 13.2.

Such being the case, the inventions relating (continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018437

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

to SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 and 29 and the inventions relating to SEQ ID NOS:37, 39, 41, 43, 45 and 47 cannot be considered as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. It is recognized that claims of the present case have two groups of inventions.

Document 1: Proc.Natl.Acad.Sci.USA, Vol.99, No.12, pp.7877-7882 (2002)  
Document 2: J.Biol.Chem., Vol.278, No.36, pp.34167-37171 (05 September, 2003 (05.09.03))

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 C12N15/09, C12N1/21, C12N5/10, C07K14/435, C07K19/00, C12Q1/02, G01N21/78, G01N33/50, G01N33/533		国際出願番号 PCT/JP2004/018437	
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 C12N15/09, C12N1/21, C12N5/10, C07K14/435, C07K19/00, C12Q1/02, G01N21/78, G01N33/50, G01N33/533			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) SwissProt/PIR/Geneseq、 WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、JSTPlus (JST)、MEDLINE (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	Campbell, R. E. et al., A monomeric red fluorescent protein. Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 99, No. 12, pp. 7877-7882 (2002)	1-18, 21, 24-36	
Y	Karasawa, S. et al., A green-emitting fluorescent protein from Galaxeidae coral and its monomeric version for use in fluorescent labeling. J Biol Chem, Vol. 278, No. 36, pp. 34167-37171 (2003 Sep 5)	1-18, 21, 24-36	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の書きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>			
国際調査を完了した日 05.01.2005		国際調査報告の発送日 25.1.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 明照 電話番号 03-3581-1101 内線 3448 4N 8412	

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/018437

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 03/054191 A1 (理化学研究所) 2003.07.03 & EP 1464701 A1	1-18
X	WO 02/070703 A2 (Nufarm Ltd) 2002.09.12	19-36
Y	& EP 1390499 A2	21, 24, 27-36

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/018437

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に2以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29に記載されたアミノ酸配列と配列番号37, 39, 41, 43, 45, 47に記載されたアミノ酸配列とは同一性50%以下であり、共通する基本骨格を有するとは言えない。

なお、単体化された配列番号45, 47についても下記文献1, 2にも記載されているように、サンゴ由来の蛍光蛋白質を単量体化すること自体が公知であるから、PCT規則13.2における特別な技術的特徴であるとはいえない。

したがって、配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29に係る発明群と配列番号37, 39, 41, 43, 45, 47に係る発明群とは、單一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいせず、本願の請求の範囲には2個の発明が記載されているものと認められる。

文献1 : Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 99, No. 12, pp. 7877-7882 (2002)

文献2 : J Biol Chem, Vol. 278, No. 36, pp. 34167-37171 (2003 Sep 5)

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**